

TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DE LA
CAPILAROSCOPIA COMO
FACTOR PRONÓSTICO EN LA
ESCLERODERMIA SISTÉMICA**

Autora: Natalia de Iriarte Gay de Montellá

Directora: Carmen P. Simeón Aznar

Tutor: Vicent Fonollosa Pla

Departament de Medicina, Universitat Autònoma de
Barcelona (UAB), 2013

Carmen Pilar Simeón Aznar, Doctora en Medicina y Facultativa en Medicina Interna en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón y **Vicent Fonollosa Pla**, Catedrático de Medicina, Director del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe Clínico del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vall d'Hebrón

CERTIFICAN:

Como directora y tutor respectivamente, que el trabajo titulado: **Utilidad de la capilaroscopia como factor pronóstico en la esclerodermia sistémica**, realizado por la licenciada **Natalia de Iriarte Gay de Montellá**, reúne todos los requisitos científicos y formales para proceder a su lectura y defensa como tesis para acceder al grado de Doctor en Medicina.

Y para que conste a todos los efectos oportunos, firman el presente certificado en Barcelona a 12 de julio de 2013

Carmen Pilar Simeón Aznar

Vicent Fonollosa Pla

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Son muchas las personas a las que me gustaría agradecer su contribución a este doctorado, tanto por su aportación científica como humana.

En primer lugar a Carmen Pilar Simeón como elemento indispensable para mantener la constancia. Gracias por inculcarme la pasión por la esclerodermia y por su apoyo diario ya que sin ellos este trabajo no hubiera llegado a ver la luz.

A Vicent Fonollosa por transmitirme sus enseñanzas en capilaroscopia y su entusiasmo por la esclerodermia.

A Judith Serna, Xavier Lloró y Bárbara Dominguez, mis actuales compañeros de trabajo, por tantas horas que me han permitido dedicarme a este estudio y por tanta paciencia ante los cambios de humor que ha conllevado.

A mi familia, a quienes dedico este trabajo. A mi marido por su paciencia y su cariño ante los cientos de “no acabo” y las decenas de “creo que he acabado”. A mis hijos, por las horas de juego que les he robado y por regalarme cada día su apoyo en forma de sonrisas. A mis padres y hermanos, por transmitirme su orgullo y su apoyo ante mi trabajo.

SIGLAS Y ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTE TRABAJO

ACA: anticuerpos anticentrómero.

ACR: American College of Rheumatology.

ANA: anticuerpos antinucleares.

AntiSci-70: anticuerpos antitopoisomerasa 1.

CBP: cirrosis biliar primaria.

CRE: crisis renal esclerodérmica.

CVF: capacidad vital forzada.

DE: desviación estándar.

DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono.

ECG: electrocardiograma.

EEl: esfínter esofágico inferior.

EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa.

ES: Esclerosis sistémica (Esclerodermia).

ESD: Esclerosis sistémica difusa.

ESL/sine: Esclerosis sistémica limitada/sine esclerodermia.

ET-1: endotelina 1.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FR: fenómeno de Raynaud.

GAVE: Ectasia vascular antral gástrica.

HAP: hipertensión arterial pulmonar.

HR: hazard ratio.

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

IECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina.

IFI: inmunofluorescencia indirecta.

IMC: índice de masa corporal.

I.V: vía endovenosa.

NO: óxido nítrico.

PA: patrón capilaroscópico activo.

PAP: presión arterial pulmonar (PAPs: sistólica, PAPm: media).

PL: patrón capilaroscópico lento.

RNA: ácido ribonucleico.

RSS: índice cutáneo de Rodnan (Rodnan Skin Score).

TCAR: Tomografía computarizada de alta resolución.

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

V.O: vía oral.

VPN: valor predictivo negativo.

VPP: valor predictivo positivo.

VSG: velocidad de sedimentación globular

SUMARIO

1. LA ESCLERODERMIA SISTÉMICA

1.1. INTRODUCCIÓN

1.1.1 Definición/epidemiología	15
1.1.2. Patogenia	16
1.1.3. Criterios diagnósticos y subtipos	16
1.1.4. Manifestaciones clínicas	18
1.1.5. Perfil inmunológico	23
1.1.6. Pronóstico	25
1.1.7. Tratamiento	27

1.2. LA ESCLERODERMIA: UNA VASCULOPATÍA GENERALIZADA 29

1.2.1. Mecanismos patogénicos	31
1.2.2. De la lesión vascular a la fibrosis	35
1.2.3. Expresión clínica de la vasculopatía esclerodérmica	36

1.3. CAPILAROSCOPIA	39
1.3.1. La técnica capilaroscópica básica	40
1.3.2. Capilaroscopia normal y semiología capilaroscópica	41
- Capilaroscopia normal	
- Estructura del lecho capilar distal y morfología capilar	
- Densidad capilaroscópica	
- Flujo capilaroscópico	
- Plexo venoso subcapilar	
- Área precapilar	
1.3.3. Utilidad de la capilaroscopia en el Fenómeno de Raynaud	43
1.3.4. Capilaroscopia en la esclerodermia	46
- Clasificación de Maricq	
- Clasificación de Cutolo	
2. OBJETIVOS	51

3. PACIENTES Y MÉTODOS	53
3.1. Revisión de historias clínicas	53
3.2. Metodología capilaroscópica	54
3.3. Protocolo de estudio	56
3.4. Parámetros analíticos	58
3.5. Análisis estadístico	59
4. RESULTADOS	61
4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO	
4.1.1. Serie global	61
4.1.2. Según patrón capilaroscópico	65
4.1.3. Según subtipos cutáneos	70

**4.2. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y
PATRÓN CAPILAROSCÓPICO**

4.2.1. Serie global 74

4.2.2. Según subtipos cutáneos 76

4.3. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

4.3.1. Serie global 77

4.3.2. Según subtipos cutáneos 82

4.3.3. Según patrón capilaroscópico 86

4.4. DESCRIPCIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS INDEPENDIENTES 91

5. DISCUSIÓN 95

6. CONCLUSIONES 109

7. TABLAS Y ANEXOS	111
7.1. Cohorte de pacientes	111
7.2. Pacientes incluidos en el estudio	111
7.3. Estudio descriptivo. Tablas.	112
7.4. Estudio de asociaciones. Tablas.	118
7.5. Estudio de supervivencia. Tablas y curvas supervivencia	124
7.6. Escala de severidad de Medsger	145
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	147

1. LA ESCLERODERMIA SISTÉMICA

1.1. INTRODUCCIÓN

1.1.1 Definición/epidemiología

La esclerodermia (Esclerosis sistémica, ES) es una enfermedad sistémica que afecta al tejido conectivo, caracterizada por un depósito excesivo de colágeno en los tejidos así como alteraciones vasculares en la microcirculación en el contexto de un ambiente inmunológico alterado. Se caracteriza principalmente por su afección cutánea en forma de endurecimiento de la piel y es frecuente la afectación de órganos internos, principalmente aparato digestivo, respiratorio, renal y cardíaco. La ES tiene una incidencia variable según las series publicadas, pero se estima entre 2 y 10 nuevos casos por millón de habitantes y año. Es más frecuente en el sexo femenino (5-9/1) y en la raza negra. La edad media al diagnóstico es de 40 años [1, 2].

1.1.2. Patogenia

Fisiopatológicamente cabe destacar tres componentes [3,4]:

1) Vasculopatía: se objetivan alteraciones morfológicas en arterias de pequeño calibre y arteriolas, tales como hiperplasia intimal (neoíntima), rarefacción y malformación capilar que condicionan alteraciones funcionales como el fenómeno de Raynaud (vasoespasma) e isquemia secundaria

2) Fibrosis: se produce un depósito de colágeno excesivo en los distintos tejidos, secundario a fenómenos de isquemia y alteración inmunológica

3) Fenómenos autoinmunitarios: se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos anticentrómero (ACA) y antitopoisomerasa (antiScI-70), aunque es frecuente la presencia de otros autoanticuerpos.

1.1.3 Criterios diagnósticos y subtipos

En 1980, el American College of Rheumatology (ACR), propuso los criterios preliminares de clasificación que siguen vigentes en la actualidad. El objetivo de esta clasificación fue homogeneizar los criterios para facilitar el diagnóstico y caracterizar los distintos espectros de la enfermedad. Están constituidos por: un criterio mayor (presencia de induración cutánea proximal a articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas) y tres criterios menores: esclerodactilia, úlceras isquémicas en pulpejos de dedos y patrón intersticial pulmonar determinado a través de radiología (ya sea tomografía

computarizada de alta resolución o radiología convencional). Según estos criterios, un paciente puede ser diagnosticado de ES si se cumple el criterio mayor o dos de los menores. A pesar de ello un número no menospreciable de enfermos con ES limitada establecida o con el subtipo sin esclerosis cutánea (*Sine escleroderma*) quedan excluidos según estos criterios. Por este motivo en el año 2009 el grupo EUSTAR (EULAR Scleroderma Trial and Research group) propuso unos criterios diagnósticos de preesclerodermia y ES precoz. Considera tres criterios mayores: presencia de Fenómeno de Raynaud, positividad de autoanticuerpos característicos (ANA, antitopoisomerasa, anticentrómero) y videocapilaroscopia característica de ES. Como criterios adicionales determina: calcinosis, dedos en salchicha, úlceras digitales, disfunción del esfínter esofágico inferior, telangiectasias y patrón en vidrio deslustrado en TCAR. Se propone el diagnóstico de Very Early Systemic Sclerosis si se cumplen los tres criterios mayores o bien dos mayores y uno adicional [5].

Hasta el momento se han propuesto diversos métodos de clasificación con el fin de agrupar a los pacientes según un perfil clínico-inmunológico y un pronóstico similar. La clasificación de Leroy ha sido considerada hasta el momento la que describe mejor a los subtipos de ES y aporta un mayor poder predictivo en cuanto a su supervivencia [4]. Dicha clasificación dividía inicialmente a los enfermos en dos subtipos (ES limitada y ES difusa), sufriendo una modificación en el 2001 por los mismos autores, incluyendo dos nuevos subtipos, ES *sine escleroderma* y preesclerodermia [6, 7, 8].

Así, se determinaron cuatro subtipos: 1) Pre-esclerodermia: caracterizada por ausencia de induración cutánea y de afectación orgánica característica, con presencia de fenómeno de Raynaud (FR), alteraciones capilaroscópicas (predominantemente dilataciones y megacapilares) y ANA positivos (antitopoisomerasa-I, ACA, otros); 2) Esclerosis sistémica difusa: caracterizada por presencia de induración cutánea distal y proximal a codos y rodillas, Fenómeno de Raynaud de inicio reciente (1 – 2 años), afectación visceral temprana (frecuente enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) y crisis renal esclerodérmica (CRE), capilaroscopia alterada (predominio de pérdida capilar), positividad de anticuerpos antitopoisomerasa-I (en el 25-30% de los casos); 3) Esclerosis sistémica limitada: caracterizada por induración cutánea distal a codos y rodillas, con posibilidad de induración cérvico-facial, afectación visceral tardía (frecuente hipertensión arterial pulmonar en el 10-19% de los casos); 4) *Esclerodermia sine escleroderma*: se caracteriza por la ausencia de induración cutánea con afección visceral característica de esclerodermia sistémica (fibrosis pulmonar, crisis renal esclerodérmica, cardiopatía o afectación digestiva), ANA positivos (antitopoisomerasa, ACA, antinucleolares), y alteraciones capilaroscópicas.

1.1.4. Manifestaciones clínicas

La afección cutánea es la manifestación clínica más peculiar de la enfermedad y presenta tres fases evolutivas: una primera fase edematosa, apreciable sobre todo en los dedos de las manos (“dedos en salchicha”); en esta fase muchos pacientes ya presentan fenómeno de Raynaud. La segunda

o indurativa, en que la piel tiene una textura dura, firme, tensa, con imposibilidad de pellizcarse, estando adherida a planos profundos y puede ocasionar considerable limitación de la movilidad; desaparecen las arrugas, disminuye la apertura bucal (microstomía), se observan abundantes surcos peribucales y la esclerodactilia es manifiesta en los dedos de las manos. La última fase es la atrófica o de adelgazamiento epidérmico, pudiendo aparecer úlceras en pulpejos. Dichas manifestaciones cutáneas pueden cuantificarse mediante el método de Rodnan (Rodnan Skin Score – RSS), cuantificándose desde 0 (piel normal) hasta 4 (imposibilidad de pellizcar o movilizar la piel) [1].

Es cierto que la ES se caracteriza por la afectación cutánea pero es la afectación orgánica la que condiciona la morbimortalidad y por tanto el pronóstico. Dicha afectación puede ser muy heterogénea, dando lugar a un amplio espectro de manifestaciones y puede condicionar tanto una evolución lenta, progresiva e indolente, como un deterioro rápidamente progresivo que suponga un pronóstico infausto.

La afectación visceral más frecuente es la esofágica, apareciendo en un 90% de los casos. Predominantemente da lugar a aperistalsis del cuerpo esofágico e hipotonía del EEI que condicionan reflujo gastroesofágico, disfagia, pirosis y síntomas respiratorios secundarios a reflujo [9].

La segunda afección en orden de frecuencia es la pulmonar. Más de un 70% de los pacientes diagnosticados de esclerodermia presentan dicha afección [10, 11]. Predominantemente se presenta en forma de lesión intersticial (EPID) (en el 60% da lugar a manifestaciones clínicas, aunque se aprecia en el 90% de las autopsias realizadas) [12, 13], seguida en frecuencia por el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar (HAP), pudiendo asociarse o no a afectación intersticial. La prevalencia de la HAP es muy variable, entre el 12 y el 26,7% dependiendo del grupo de pacientes estudiados y de las pruebas y los criterios diagnósticos utilizados [1]. En el estudio de Wigley et al. la prevalencia fue del 26,7%; se observó mediante ecocardiograma-Doppler, utilizando como punto de corte una presión sistólica del ventrículo derecho >40 mmHg [14]. Por otro lado, Mukerjee et al. evaluando mediante cateterismo cardíaco derecho a pacientes previamente seleccionados por alteraciones ecocardiográficas o funcionales sugestivas de HAP, observaron una prevalencia del 12% [15]. Ha podido evidenciarse que una mayor PAPs al diagnóstico (>60 mmHg) o un menor intervalo de tiempo entre el diagnóstico de ES y el diagnóstico de HAP, son factores de mal pronóstico [16].

Actualmente es la afección pulmonar la que condiciona mayor mortalidad. A través de los diferentes estudios realizados se ha podido atribuir a la fibrosis pulmonar hasta un 30% de las muertes en pacientes afectados de ES, siendo por tanto un importante determinante del pronóstico de esta enfermedad [12].

En tercer lugar se encuentra la afección cardíaca, que también condiciona un mal pronóstico. Pueden manifestarse en forma de dolor de tipo anginoso (FR coronario), trastornos del ritmo secundarios a fibrosis miocárdica (bloqueos aurículo-ventriculares o de rama del haz de Hiss), pericarditis, miocarditis y/o alteraciones secundarias a afección pulmonar.

La afección renal cursa predominantemente en forma de crisis renal esclerodérmica, un síndrome consistente en el desarrollo de hipertensión arterial maligna e insuficiencia renal rápidamente progresiva [17, 18]. Se observa en el 12% de las formas difusas y en el 2% de las limitadas, con una frecuencia global próxima al 6% [19]. Antes de la introducción de los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA), la crisis renal era la primera causa de muerte en pacientes con ES, y la incidencia mucho mayor a la actual, llegando a ser del 20%. Después de la prescripción de los IECA la supervivencia al primer año pasó de ser del 18 al 76%. En la actualidad, la supervivencia a los 5 años es del 60% y como causa de muerte relacionada con la enfermedad, la CRE representa el 8% del total. Se presenta más frecuentemente en la forma ES difusa y durante los primeros años de desarrollo de la enfermedad. En la serie de Guillevin, se describieron las características clínicas y la evolución de los pacientes que presentaron CRE. Se incluyeron un total de 91 pacientes que habían presentado CRE, y se compararon con 427 que no la presentaron. De los que sí presentaron CRE, el 85,5% formaban parte del subtipo ESD, el 25% se encontraba en tratamiento previo con IECAS y el 30% presentó positividad para anticuerpos anti-RNA polimerasa III, ya descrita previamente como asociada a mayor riesgo de

desarrollo de CRE. Un alto porcentaje de los pacientes que desarrollaron CRE (70%) había recibido tratamiento con corticoides en las semanas previas a la crisis y en ellos la mortalidad por esta causa fue del 41%. Este estudio permitió reforzar la asociación entre el uso de corticoides en ES y un mayor riesgo de desarrollo de CRE, así como la importante morbimortalidad de esta entidad a pesar del uso de IECA [20]. Cabe destacar la importancia de los recientes resultados obtenidos por el grupo de estudio de CRE (ISRCS – Investigational Scleroderma Renal Crisis Study) en el que se ha apreciado una mayor mortalidad en aquellos pacientes en tratamiento con IECA previo al desarrollo de CRE, condicionando un importante aumento de mortalidad por esta causa (50% en tratados con IECA previamente a CRE frente a 32% en no tratados), por lo que actualmente se desaconseja también el uso de estos fármacos en pacientes diagnosticados de ES [21].

Otras manifestaciones y asociaciones menos frecuentes son cirrosis biliar primaria, síndrome seco, neuropatía periférica (neuralgia del trigémino), atrapamiento nervioso (túnel carpiano) y afección tiroidea.

1.1.5. Perfil inmunológico

La presencia de autoanticuerpos característicos ayuda al diagnóstico de la ES, se asocia con manifestaciones clínicas específicas y puede aportar información pronóstica. Estos autoanticuerpos se encuentran presentes en más del 95% de los pacientes incluso antes de iniciarse los síntomas específicos, y permanecen a lo largo de la evolución de la enfermedad. Son marcadores de diferentes subtipos clínicos, y se supone que pueden expresar distintos subtipos genéticos e incluso etiológico [22, 23]. Las dianas de los anticuerpos son componentes específicos de la célula: proteínas centroméricas, proteínas ribonucleares, topoisomerasa y enzimas RNA polimerasa. Además se han identificado nuevos anticuerpos “no nucleares” que pueden influir en el daño vascular y en la fibrosis (anticuerpos anticélula endotelial, antimatriz de metaloproteinasas, antireceptor del factor de crecimiento plaquetario). Los ANA son positivos en más del 90% de los casos, y son principalmente cuatro: anticentrómero (ACA), antitopoisomerasa-I (antiScl-70), antiTh/To y antiRNA-polimerasa III. Estas cuatro especificidades representan el 75-80% de los ANA en la ES, con una frecuencia media del 30% para los ACA y los antitopoisomerasa I, del 15% para los antiRNapolimerasa III y del 5% para los Th/To. Existen otros autoanticuerpos (antiPm-Scl, anti U1RNP, antiU3RNP y antiKu) relacionados con formas de ES asociadas a otras manifestaciones autoinmunes como la miositis, etc [24].

En resumen, actualmente destacan por su utilidad clínica siete anticuerpos relacionados con la enfermedad, que han llegado a

correlacionarse no sólo con un subtipo de esclerodermia sino también con sus manifestaciones clínicas. Se trata de los anticuerpos anticentrómero (ACA), antitopoisomerasa (anti-Scl70), anti Th/To, anti PM/Scl, anti U1-RNP, anti U3-RNP y anti RNA-polimerasa III. En revisiones recientes, se ha considerado que el término ES engloba a siete entidades diferentes, definidas por la presencia de cada anticuerpo, capaces de marcar un pronóstico diferente e indispensables como herramientas para la toma de decisiones terapéuticas. Se ha propuesto que la correlación entre cada uno de los siete anticuerpos y la afectación orgánica podría condicionar una detección precoz de las complicaciones de la enfermedad, y en consecuencia determinar un mejor pronóstico [23].

Los ACA presentan un patrón de fluorescencia moteado puntiforme nuclear característico que se modifica en la mitosis. El principal autoantígeno reconocido es el CenpB en más del 95% de los casos. La presencia de ACA se da mayoritariamente en la forma limitada (ESL) (88,7 %) y se asocia también con la presencia de HAP y la calcinosis. El subtipo limitada se asocia también con los antiTh/To. Los antitopoisomerasa I (Scl-70) y antiRNA-polimerasa III se asocian principalmente con la forma difusa (ESD). Los antitopoisomerasa I son altamente específicos de la forma difusa, se hallan presentes en el 20-60% de los casos y se asocian con un mayor riesgo de neumopatía intersticial (EPID). Los títulos altos se relacionan con afecciones cutáneas más extensas, con la actividad de la enfermedad y con la crisis renal [25, 26]. En su conjunto, los anticuerpos son buenos predictores del curso y del tipo de afectación clínica en la ES.

La introducción de la capilaroscopia ha resultado imprescindible para la valoración microscópica de la vasculopatía asociada a esta enfermedad. Permite objetivar, a través de la observación del lecho ungueal de las manos, alteraciones vasculares a nivel de arteriolas, capilares y vénulas, en forma de dilataciones, dismorfias o pérdida de capilares. Todas estas alteraciones orientarán hacia un origen secundario del fenómeno de Raynaud [27, 28].

1.1.6. Pronóstico

Dada la compleja fisiopatología de la esclerodermia y su desconocimiento parcial hasta el momento, esta enfermedad presenta dificultades en cuanto a su diagnóstico y tratamiento. Dado que esta enfermedad es capaz de dar lugar a afectación orgánica grave y a un importante deterioro de la calidad de vida y funcionalidad el paciente, su detección precoz destinada a la prevención y tratamiento temprano de sus complicaciones, resulta de vital importancia. Por ello, en los últimos años se ha luchado por desarrollar registros que permitan determinar factores de riesgo e identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y sus complicaciones letales [29]. En pacientes con enfermedad conocida o sospechada, sería de gran utilidad un panel de marcadores biológicos – tales como autoanticuerpos, marcadores de actividad y/o marcadores de lesión orgánica – que permitiese corroborar el diagnóstico y valorar el pronóstico. Asimismo, la capilaroscopia periungueal parece ser una

herramienta prometedora en la valoración de la vasculopatía así como en su pronóstico [30, 31, 32].

En los últimos años, se han llevado a cabo diversos estudios de supervivencia y detección de factores pronósticos en la ES, situándose la supervivencia media a los cinco años entre el 34 y el 85% [33, 34, 35]. La amplia diferencia entre estas cifras puede atribuirse a la distinta consideración que los estudios hacen del periodo de supervivencia, ya que en algunos trabajos se considera fecha inicial de la enfermedad a la fecha del diagnóstico y en otros a la fecha del primer síntoma, que en la mayoría de los casos (90-94%) es el Fenómeno de Raynaud [27, 36]. Por otro lado, las distintas proporciones de cada subtipo en las diferentes series, modifica notablemente la supervivencia global, dado que se estima la supervivencia en el subtipo limitada cerca del 90% a los 15 años, mientras que en el subtipo difusa es del 74% a los 15 años. En relación con las causas de muerte en los últimos años se ha observado un cambio de patrón: en las últimas dos décadas la principal causa de muerte está relacionada con la afección pulmonar, tanto en forma de EPID como de HAP; y la CRE, que era la primera causa de muerte hace treinta años, ahora ocupa el tercer lugar. En los últimos años se han realizado diversos estudios multivariantes donde se definen diversos factores pronósticos independientes. Hasta el momento se han definido como factores independientes pronósticos de mortalidad: 1) Extensión cutánea: subtipo difusa, sobre todo con rápida progresión cutánea dentro del subgrupo antitopoisomerasa-I positivo [38] ; 2) Afectación orgánica: CVF<70%, presencia de HAP, desarrollo de crisis renal esclerodérmica, derrame pleural,

arritmia clínicamente significativa en ECG, IMC < 18,5 Kg/m²; 3) Autoinmunidad: positividad de anticuerpos anti-topoisomerasa I (Scl-70), negatividad de ACA, 4) Epidemiológicos: edad al diagnóstico > 60 años [39], raza no caucásica; 5) Genéticos: presencia de los alelos HLA-DRB*0802 y DQA1*0501; 6) Serológicos: VSG >15, Hemoglobina <12.5, la elevación en suero de KL-6, proteínas A y D de surfactante pulmonar y homocisteína puede predecir EPID; la elevación en suero de CD40L, NT-ProBNP, progenitores endoteliales circulantes (CD34+, CD62+, CD 45-, P1H12+), endotelina A y factor de Von Willebrand, predicen la aparición de HAP [33] 6) Capilaroscopia: la serie de Simeón et al., describió entre otros factores pronósticos independientes, el patrón activo como factor de mal pronóstico [34].

1.1.7. Tratamiento

En la actualidad la esclerodermia no tiene un tratamiento curativo. No hay fármacos capaces de modificar el curso general de la enfermedad, de manera que el tratamiento de la esclerodermia se sustenta, casi exclusivamente, en la prescripción de terapias sintomáticas condicionadas por la presencia y la gravedad de las diferentes manifestaciones clínicas. En el FR, la protección del frío y la administración de vasodilatadores como los bloqueantes de los canales de calcio (nifedipino, amlodipino, diltiazem) han demostrado utilidad, así como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARA-II). Se recomienda asociar al fármaco vasodilatador un antiagregante tipo ácido acetilsalicílico o clopidogrel. En los casos graves, con presencia de

úlceras digitales se recomienda tratar con prostaciclina (i.v), bosentan (v.o) o sildenafilo (v.o). En los últimos años, se han obtenido resultados satisfactorios en el tratamiento de úlceras severas refractarias mediante el trasplante autólogo de células hematopoyéticas, aunque su aplicabilidad es escasa por la complejidad y comorbilidad que implica dicha terapia [37, 40].

En cuanto a la clínica digestiva, el omeprazol es eficaz en el tratamiento del reflujo esofágico y sus síntomas. Si se demuestra malabsorción intestinal por sobrecrecimiento bacteriano es recomendable uso de ciclos de antibioterapia empírica.

En cuanto a la afectación pulmonar en forma de EPID, el tratamiento que hasta el momento ha demostrado mayor eficacia es la ciclofosfamida en bolus endovenosos, de forma cíclica y con periodicidad variable, hasta completar dos años. En los últimos años, se han obtenido resultados esperanzadores mediante el uso de micofenolato sódico, a costa de una menor toxicidad. En el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) se han utilizan análogos de la prostaciclina (fórmulas i.v e inhaladas), fármacos liberadores de óxido nítrico (sildenafil), un fármaco antagonista dual de los receptores de la endotelina (bosentan), que recoge ya una amplia experiencia habiendo demostrado mejoría de los parámetros hemodinámicos, de las manifestaciones clínicas y de la supervivencia en los enfermos con esclerodermia e hipertensión arterial pulmonar. [41, 42, 43]

El tratamiento de elección una vez establecida la crisis renal esclerodérmica son los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA), ya que su uso ha mejorado significativamente el pronóstico en estos pacientes. Resulta importante destacar que estudios recientes desaconsejan su uso como antihipertensivo en pacientes con ES dado que el desarrollo de CRE en pacientes previamente tratados con IECA presenta una mortalidad superior a los no tratados previamente a la CRE [21]. En todos los pacientes afectados de ES, el tratamiento con glucocorticoides requiere un estrecho control ya que este grupo de fármacos a dosis elevadas aumenta el riesgo de precipitar una crisis renal esclerodérmica [44].

1.2. ESCLERODERMIA: UNA VASCULOPATIA GENERALIZADA

La esclerosis sistémica parece caracterizarse por tres fenómenos patológicos diferentes aunque relacionados: fibrosis, autoinmunidad y alteraciones vasculares [28, 45, 46]. Las características clínicas y patológicas de la enfermedad apuntan a que la lesión vascular, y en concreto la lesión endotelial, son el primer motor a partir del cual se suceden el resto de alteraciones que constituyen el cuadro patogénico. Desde 1925 se ha evidenciado la lesión vascular en múltiples lechos vasculares [47], siendo D'Angelo el primero en mostrar la evidencia en 1969, demostrando a través de la autopsia de 58 pacientes diagnosticados de ES la presencia de proliferación intimal en diversos territorios arteriales y en arterias de diversos calibres [46]. Las lesiones vasculares afectan a la microcirculación y a las arteriolas, en las

que se observa una necrosis capilar con proliferación de la íntima y fibrosis, que acaba ocasionando la oclusión de los vasos, el descenso del flujo en diferentes órganos y la isquemia crónica progresiva de los tejidos . No se conocen los factores patogénicos que desencadenan la lesión vascular pero parece que la célula inicial responsable de dicha vasculopatía es el endotelio, dado que se demuestran niveles elevados de Factor de Von Willebrand, endotelina y células endoteliales circulantes, tanto viables como muertas.[28, 48, 49]. Es posible que la alteración y activación prolongadas del endotelio, provocado por un mecanismo de isquemia/reperfusión, un proceso inmune/inflamatorio o un desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, puedan causar una disfunción y un irreversible deterioro de la integridad de los vasos.

En un intento de simplificación se podría indicar que la enfermedad vascular en la ES se caracteriza por un desequilibrio entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores, decantándose hacia un fenotipo vasoespástico: se objetiva un aumento de la capacidad vasoconstrictora, mediada por la endotelina-1, y una reducción de la vasodilatadora, secundaria a la disminución de óxido nítrico y del factor relajante dependiente del endotelio.

La lesión vascular morfológica puede demostrarse mediante la capilaroscopia del lecho ungueal, por la presencia de una irregular y caótica arquitectura capilar que se expresa en forma de pérdida capilar, hemorragias y

megacapilares. La reducción de la densidad capilar conduce a una disminución del flujo sanguíneo y a la isquemia de los tejidos, que serán el sustrato de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

1.2.1. Mecanismos patogénicos de la vasculopatía esclerodérmica

Poco se sabe de cómo comienza el proceso lesivo vascular y menos de la esperada respuesta reparadora. La angiogénesis es incompleta a pesar de la presencia de numerosos factores proangiogénico. El papel de la vasculogénesis y de los progenitores endoteliales circulantes está aún por concretar.

Se han propuesto diversas alteraciones coexistentes que en suma dan lugar a la vasculopatía: 1) Alteraciones en la angiogénesis 2) Alteraciones en la vasculogénesis, 3) Alteraciones en la concentración de endotelina, 4) Presencia de radicales superóxido, 5) Reducción de la concentración de NO/prostaciclina, 6) Activación plaquetar [28, 48, 49].

1) ALTERACIONES EN LA ANGIOGÉNESIS

La hipoxia hística estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos partiendo de los preexistentes (angiogénesis) e induce la expresión de factores angiogénicos. Éstos regularán y favorecerán la presencia de nuevas formas vasculares con el fin de compensar la reducida concentración de oxígeno del

medio, a través de la vasodilatación, la proliferación de las células endoteliales y la estabilización de la luz. En la ES, la angiogénesis está profundamente alterada, probablemente por una síntesis inapropiada de factores angiogénicos o por la acción excesiva de factores angiostáticos [22].

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es determinante en la formación de nuevos vasos, al controlar varias fases de la angiogénesis. Cualquier modificación en su concentración así como en la duración de su expresión tiene un marcado efecto sobre ésta, de forma que una sobreexpresión mantenida puede tener efectos deletéreos, dando lugar a vasos neoformados de naturaleza inestable y a una red de vasos anárquicos. Se han objetivado niveles elevados de VEGF sobretodo en pacientes con ES Difusa, positividad de anticuerpos antitopoisomerasa-I, y lo que resulta de mayor interés, en pacientes con pre-ES y pacientes con corta evolución de la enfermedad, lo que ha hecho suponer que niveles elevados de VEGF pueden ser un rasgo de fases incipientes de la enfermedad [50]. Otras sustancias se han visto también implicadas en la alteración de este proceso: plasmina proangiogénica, angiostatina antiangiogénica, kalicreínas 3, 9, 11 y 12. En definitiva, se asistiría a un desequilibrio entre los factores angiogénicos y angiostáticos, a favor de estos últimos.

Recientemente se ha documentado una elevada concentración de otras seis moléculas implicadas en la angiogénesis de los pacientes diagnosticados de ES: Ang-2, HGF, leptina, PDGF-BB, PECAM-1, IL-8. Dicho trabajo ha

podido establecer una correlación entre algunas de estas alteraciones y manifestaciones clínicas, como son: la elevación de la concentración de PDGF-BB y PECAM-1 en pacientes con úlceras digitales, el descenso de la concentración de PECAM-1 en pacientes con HAP y la elevación de PDGF-BB y VEGF en pacientes con positividad para anticuerpos antitopoisomerasa-1 [51].

2) ALTERACIONES EN LA VASCULOGÉNESIS

Se define como el proceso por el cual se forman nuevos vasos a expensas de células endoteliales progenitoras circulantes (CEPC), con independencia de los vasos preexistentes. Se han observado alteraciones funcionales de las CEPC en todos los estadios de la enfermedad, destacando que tan sólo en el caso de las fases más precoces de la ES las CEPC mantienen preservada su capacidad para diferenciarse y madurar in vitro a células endoteliales normofuncionantes [52].

3) EXCESO DE ENDOTELINA 1 (ET-1)

Se trata de una molécula sintetizada sobre todo por las células endoteliales y musculares lisas, y es la sustancia vasoconstrictora más potente. Posee además un marcado efecto mitógeno sobre las células musculares lisas y los fibroblastos, e induce la formación de matriz extracelular. Su concentración plasmática se encuentra aumentada en los pacientes afectados de ES y se ha relacionado con la presencia de muchas de

las características propias de la enfermedad: la vasoconstricción intensa, la proliferación vascular, la hipertrofia de las células musculares lisas y el remodelado irreversible vascular. También se ha establecido una correlación entre el aumento de la endotelina-1 y el fenómeno de Raynaud, la hipertensión pulmonar, la crisis renal y la fibrosis pulmonar. Su participación en la patogenia de la ES queda reflejada también en la eficacia que el bosentán (un antagonista dual de los receptores de la endotelina) ha demostrado en la prevención de las úlceras digitales y en la mejoría de los síntomas de la hipertensión arterial pulmonar [53].

4) RADICALES SUPERÓXIDO

Se ha constatado en pacientes diagnosticados de ES la presencia de concentraciones elevadas, tanto en orina como en suero, de sustancias que indican actividad de los radicales superóxido. La exposición de las células endoteliales a un estrés oxidativo causa lesiones morfológicas y alteraciones en la adhesión intercelular. Los radicales superóxido inhiben la formación de óxido nítrico, prostaciclina y otras sustancias que afectan el tono y la permeabilidad vascular.

5) ÓXIDO NÍTRICO/PROSTACICLINA

Su síntesis por parte del endotelio vascular constituye una poderosa señal vasodilatadora para las células musculares lisas. El NO y la prostaciclina nivelan, en los vasos normales, la acción vasoconstrictora de la ET-1, por lo

que un desequilibrio en la concentración de estas sustancias puede ser uno de los mecanismos subyacentes en la patogenia de la ES. Se ha observado una disminución de la expresión del gen de la óxido nítrico sintasa endotelial en los enfermos con ES.

6) ACTIVACIÓN DE PLAQUETAS

Existen muchas pruebas concluyentes de que las plaquetas se encuentran activadas en la ES. Dicha activación puede contribuir al remodelado y oclusión de los vasos, así como a la fibrosis de los tejidos, ya que son el principal reservorio y las canalizadoras de los factores de crecimiento pro y antiangiogénicos y estimulan la síntesis de matriz extracelular por parte de los fibroblastos.

1.2.2. De la lesión vascular a la fibrosis

En la ES el endotelio vascular está muy alterado: la lámina basal se halla habitualmente engrosada, hay proliferación de la íntima, fibrosis y oclusión de la luz vascular. El número de capilares está reducido y la respuesta reparadora se encuentra ausente o no se corresponde con la magnitud de la vasculopatía. La lesión y apoptosis de las células endoteliales microvasculares es un hecho básico en la patogenia de esta enfermedad, pues causa una disfunción de la microcirculación y la posterior insuficiencia de los órganos afectados. La disfunción microvascular es una característica constante en las etapas iniciales de la ES, que se agrava de forma progresiva

durante el avance de la enfermedad. La disfunción se manifiesta por un aumento de la permeabilidad y alteración del control del tono vascular. Un desequilibrio en los estímulos sobre el endotelio vascular con aumento de la producción de endotelina en detrimento de la de NO y prostaciclina inclina la balanza hacia la vasoconstricción y contribuye a la proliferación de la íntima, la fibrosis vascular y la rigidez de la pared de los vasos. La activación de las plaquetas y el estado procoagulante, con una fibrinólisis reducida, favorecen los depósitos de fibrina, la proliferación de la íntima y la obliteración de la luz. La apoptosis de las células endoteliales microvasculares puede también activar el sistema inmune/inflamatorio y por una acción directa activar el complemento y la cascada de la coagulación con la correspondiente trombosis microvascular. Por distintas vías se produce una síntesis aumentada de factores de crecimiento cuya célula diana, entre otras, es el fibroblasto, el cual responde, a su vez, con una exagerada producción de colágeno y la acumulación de tejido fibrótico [22, 53].

1.2.3. Expresión clínica de la vasculopatía esclerodérmica

La vasculopatía esclerodérmica tiene como traducción sintomática más específica el fenómeno de Raynaud, la hipertensión arterial pulmonar y la crisis renal. También contribuye al resto de complicaciones, por ejemplo, a la isquemia miocárdica y la afección gastrointestinal, y es determinante por ello en el pronóstico de la enfermedad.

1. Fenómeno de Raynaud

Se encuentra presente en casi la totalidad de los pacientes afectados de ES y suele ser la primera manifestación clínica de la enfermedad en más del 90% de los casos, hasta el punto que su ausencia implica una revisión del diagnóstico. Puede preceder en años al desarrollo de las demás manifestaciones de ES, en particular en el caso de los pacientes con ES limitada. El fenómeno de Raynaud no es sólo una alteración funcional, sino que se acompaña de alteraciones estructurales de la pared vascular, en forma de proliferación de la íntima con fibrosis y trombosis intraluminal. Dichas lesiones ocasionan grados variables de obstrucción, aunque casi siempre por encima del 75% de la luz vascular. En casi un 50% de los casos causan una isquemia hística distal que se traduce clínicamente en aparición de úlceras necróticas localizadas en el pulpejo de los dedos o sobre las prominencias óseas, ocasionando una importante morbilidad (son muy dolorosas, de curso crónico y evolución tórpida, dejando cicatrices residuales).

2. Hipertensión arterial pulmonar

La afección pulmonar es la primera causa de muerte en la esclerodermia. La frecuencia de la hipertensión arterial pulmonar es variable, pero se sitúa en torno al 15%, con predominio en las formas limitadas.

Puede presentarse independientemente de la afección intersticial y debe entonces considerarse como la expresión de la vasculopatía primaria pulmonar propia de la enfermedad. Al parecer se trata de un trastorno en la regulación

de la actividad de los mediadores que controlan el tono vasomotor del lecho vascular pulmonar, con predominio de los vasoconstrictores sobre vasodilatadores. También contribuyen a la obstrucción la presencia de alteraciones de la coagulación ya citadas que causan trombosis *in situ*. Como tercer elemento patogénico se encuentra el remodelado vascular pulmonar resultante de la proliferación de la musculatura lisa.

3. Crisis renal esclerodérmica

La lesión primaria renal también se inicia en el endotelio vascular y conduce a la proliferación y engrosamiento de la íntima de las arterias renales intralobulares y arcuatas. Estas alteraciones facilitan la agregación y adhesión plaquetar, cuyos mediadores aumentan la permeabilidad vascular y participan en la síntesis aumentada de colágeno y fibrina.

Macroscópicamente, se objetiva infarto, hemorragia o incluso necrosis cortical.

Recientemente se ha propuesto que, además de la alteración estructural de los vasos, puede añadirse una alteración funcional en forma de fenómenos de vasoespasmo, como si se tratara de un “fenómeno de Raynaud renal”. La isquemia secundaria a todo ello estimula la secreción de renina y la formación de grandes cantidades de angiotensina II, con la correspondiente vasoconstricción, hipertensión arterial y aumento de la isquemia renal, cerrándose así el círculo vicioso de la CRE.

1.3. CAPILAROSCOPIA

La capilaroscopia periungueal es una técnica sencilla, asequible, de bajo coste, no invasiva y que permite un estudio detallado *'in vivo'* de la microcirculación. Tiene una alta sensibilidad y posee valor diagnóstico e incluso pronóstico en sus indicaciones fundamentales [54].

Sus limitaciones son su baja especificidad excepto para la esclerodermia, la falta de criterios de normalidad y de nomenclatura uniformemente aceptados, la insuficiente visibilidad de los capilares en algunas etnias (razas de piel oscura), la dependencia de la experiencia e interpretación de los observadores y la dificultad relativa para incorporar los análisis cuantitativos a la práctica clínica.

No tiene contraindicaciones ni complicaciones, por lo que debe considerarse como una técnica de rutina para estudiar los trastornos vasomotores y para descartar conectivopatías, debiendo incluirse en el protocolo de estudio de aquellos pacientes que refieran clínica compatible con fenómeno de Raynaud. Es de utilidad en pacientes con esclerodermia sistémica para conocer su probable evolución, así como en pacientes con otras enfermedades sistémicas como la dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide.

Se considera una técnica valiosa para la detección precoz de la afectación de la microcirculación en ES y para distinguir entre los pacientes que presentan fenómeno de Raynaud primario de aquellos en los que este trastorno constituye la manifestación inicial de alguna enfermedad autoinmune [55, 56, 57].

1.3.1. La técnica capilaroscópica básica

La técnica capilaroscópica se realiza habitualmente mediante la observación de cuatro dedos de cada mano, obviando pulgares por su disposición anatómica. No se considera de utilidad la exploración de los dedos de los pies [58].

El capilaroscopio clínico clásico es básicamente un microscopio óptico binocular que permite la visión tridimensional (estereomicroscopio) con capacidad para ofrecer aumentos de 20 a 200 veces, aunque el aumento medio más útil es el de 100. Un aumento de 20-50X permite una visión panorámica del lecho capilar periungueal de todo el dedo, ideal para comenzar la exploración. El de 100X ofrece la visión de un área concreta. Aumentos superiores (150-200X) permiten la exploración más detallada de pocos capilares, no permitiendo al comparación con los adyacentes.

La capilaroscopia clínica se basa en el estudio cualitativo con algunos parámetros semicuantitativos, teniendo esta forma de evaluación una buena correlación con la clínica y entre observadores experimentados, sin necesidad de tener que usar métodos cuantitativos. Sin embargo, pueden ir incorporándose a la clínica diaria algunas mediciones simples mediante el uso del software recomendado. Actualmente existen otras técnicas (láser-Doppler, lactecemia digital, termografía...) capaces de estudiar con precisión las alteraciones vasculares a este nivel, reservándose principalmente para investigación [59].

1.3.2 Capilaroscopia normal y semiología capilaroscópica

Capilaroscopia normal

La capilaroscopia se basa en la observación de la primera fila capilar de la base ungueal, por ser aquí los capilares paralelos a la piel. Se visualiza la rama arterial, el asa y la rama venosa. Hay que tener en cuenta la enorme variabilidad inter e intraindividual en los hallazgos capilaroscópicos de la población sana, de modo que el hallazgo de alteraciones aisladas se considera inespecífico. En determinados casos, en caso de duda y según la clínica del paciente, se recomienda repetir la exploración transcurridos 3 – 6 meses para valorar cambios que sugieran la presencia de enfermedad.

1. Estructura del lecho capilar distal y morfología capilar

En la región periungueal, los capilares visibles se disponen en forma de “peine” o “empalizada”, con una morfología descrita como “U, horquilla o bucle”, siendo el eje mayor paralelo a la superficie de la piel.

La rama arterial (aferente) es ligeramente más estrecha que la venosa (eferente) (8-10 micras vs. 10-14 micras respectivamente). La longitud del capilar oscila entre 200 y 400 micras. Hay escasa variabilidad morfológica entre unos capilares sanos y otros, salvo por la presencia ocasional de sinuosidades (máximo uno o dos entrecruzamientos), considerándose normal su presencia hasta un 20% de los capilares.

2. Densidad capilar

Se refiere al número de asas por unidad de superficie linear. La densidad capilar normal oscila entre 9 y 13 capilares por milímetro cuadrado.

3. Flujo capilar

En condiciones normales, el flujo es regular y homogéneo.

4. Plexo venoso subpapilar

Puede visualizarse en el 30% de los sujetos sanos; su visualización depende de la transparencia de la piel, por lo que es más frecuente visualizarlo en ancianos y niños.

5. Área precapilar

El color del fondo tisular es rosado en el sujeto de raza blanca. Su pigmentación puede dificultar la visualización (razas oscuras) e incluso imposibilitarla. Otros elementos que pueden visualizarse son: glándulas sudoríparas, gotas de sudor, hemorragias capilares (posible de forma puntual en el sujeto sano). El contorno capilar se denomina "halo". Por lo general es bien visible y adquiere una coloración parda. La presencia de edema pericapilar intenso da una turbidez al halo, siendo esta alteración muy frecuente en la esclerodermia y en la dermatomiositis.

1.3.3. Utilidad de la capilaroscopia en el fenómeno de Raynaud

La capilaroscopia se considera la técnica de elección para el estudio protocolizado del fenómeno de Raynaud. Este fenómeno es un trastorno frecuente en la población general, que suele manifestarse principalmente en

adultos jóvenes del sexo femenino. Su prevalencia oscila según las series entre el 4 y el 20%, con variaciones geográficas de prevalencia según las características climáticas.

El diagnóstico del fenómeno de Raynaud es fundamentalmente clínico, caracterizándose por episodios de alteraciones en la temperatura y coloración de los dedos de las manos con o sin afectación de los dedos de los pies. Característicamente se han descrito tres fases, aunque en ocasiones se presentan tan sólo las dos primeras. La primera fase se caracteriza por palidez en respuesta al frío o a estímulos emocionales, la segunda fase se presenta a continuación y en ella aparece cianosis. Después de un periodo variable, entre minutos y horas, aparece una fase de rubor. Principalmente el fenómeno aparece en dedos de manos y/o pies, aunque puede aparecer en pabellón auricular, la nariz o incluso la lengua [60, 61, 62, 63].

El fenómeno de Raynaud es secundario a una enfermedad subyacente en aproximadamente el 12% de los casos, de estos el 80% son secundarios a una conectivopatía [56, 64, 65]. En la esclerodermia es el primer síntoma en más del 80% de los casos [29, 66] y durante su curso se observa en más del 90%. Este porcentaje también es alto en la enfermedad mixta del tejido conectivo (85%), el lupus eritematoso sistémico (25%) [64, 67], en la dermatomiositis (26%), en el síndrome de Sjögren (25-35%), o en la artritis reumatoide (17%) [68]. También puede observarse en la crioglobulinemia mixta [64, 69] y en otras formas de vasculitis.

Otras causas de Fenómeno de Raynaud son: la presencia de arteriosclerosis, síndromes de compresión nerviosa (costilla cervical), enfermedades profesionales (uso de martillo neumático), determinados medicamentos o tóxicos (cloruro de vinilo, plomo, arsénico, citostáticos, contraceptivos orales, beta bloqueantes), presencia de hipotiroidismo o hipertensión pulmonar primaria. [70, 71, 72, 73].

Diversos estudios han demostrado que un número elevado de pacientes con fenómeno de Raynaud y alteraciones capilaroscópicas compatibles con esclerodermia, acabarán por desarrollar esta enfermedad en un periodo de meses o años [32, 36]. Incluso en pacientes con aparición reciente de fenómeno de Raynaud, la aparición de una pérdida rápida de capilares representa el primer signo de una forma grave de la enfermedad, habiéndose podido correlacionar la extensión de la pérdida capilar con un peor pronóstico [60]. Por otro lado, los pacientes con fenómeno de Raynaud sin alteraciones capilaroscópicas, raramente progresan a ES, observándose este hecho aproximadamente en el 12,6% de los casos [74, 75]

En resumen, la capilaroscopia resulta una herramienta indispensable en el diagnóstico diferencial de fenómeno de Raynaud primario y secundario, apoyando la sospecha diagnóstica de conectivopatía ante un resultado

patológico. Aún así, son necesarios otros procedimientos diagnósticos ya mencionados y sobre todo la presencia de clínica sugestiva, para llegar al diagnóstico. La introducción de la capilaroscopia ha resultado imprescindible para la valoración microscópica de la vasculopatía asociada a esta enfermedad. Permite objetivar, a través de la observación del lecho ungueal de las manos, alteraciones vasculares a nivel de arteriolas, capilares y vénulas, en forma de dilataciones, dismorfias o pérdida de capilares. Todas estas alteraciones orientarán hacia un origen secundario del fenómeno de Raynaud [27, 28]. Además, según los criterios ampliados en 2009 capaces de detectar de forma precoz esta enfermedad, la capilaroscopia podría adquirir una importancia pivotal, al disponer de la capacidad de identificar cambios estructurales precoces en la microvasculatura de los pacientes que permite distinguir un FR primario de uno secundario [5].

1.3.4. Capilaroscopia en esclerodermia

El daño microvascular es un elemento característico en la esclerodermia por lo que la capilaroscopia constituye una herramienta fundamental para el diagnóstico precoz de esta patología, ya que el 90% de los pacientes afectados de ES presentan alteraciones. Se considera también de gran interés para el control evolutivo y el pronóstico de los pacientes. El patrón característico de la ES tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95%.

Fundamentalmente, el patrón capilaroscópico característico de esta enfermedad se basa en dilatación de capilares, progresiva pérdida de densidad vascular y finalmente una angiogénesis compensadora aunque defectuosa. La pérdida vascular se asocia a la agresividad de la enfermedad y es característica de la evolución a formas difusas. La pérdida capilar precoz tras el diagnóstico, debe hacer esperar complicaciones viscerales más precoces. Es importante destacar que el patrón capilaroscópico puede presentar importantes cambios evolutivos a lo largo de la enfermedad, experimentando modificaciones en pocos días o semanas que indican progresión de la enfermedad. En el fenómeno de Raynaud primario, sin embargo, esta exploración permanece inalterada durante años.

En cuanto a la reproducibilidad de la exploración, recientemente se ha realizado un estudio basado en los hallazgos videocapilaroscópicos, que establece que las alteraciones cuantitativas (medibles mediante videocapilaroscopia pero de forma pobre mediante capilaroscopia convencional) así como algunos parámetros cualitativos (hemorragias, áreas avasculares, capilares arborescentes) presentan escasa variabilidad inter e intra observador [76, 77]. Otras alteraciones (determinación de capilares tortuosos) presentan elevada variabilidad inter e intra observador por lo que no son considerados adecuados para establecer un patrón capilaroscópico característico de ES [78].

Actualmente, existen dos corrientes que diferencian diversos patrones capilaroscópicos: los patrones clásicos de Maricq y los patrones evolutivos de Cutolo. Ambas clasificaciones no son superponibles, ya que la de Cutolo considera la afectación vascular de forma evolutiva, a diferencia de la de Maricq [79, 80].

Clasificación de Maricq (1976)

Considera dos patrones capilaroscópicos:

- Patrón lento (PL): con predominio de dilatación capilar, megacapilares, escasa pérdida capilar y hemorragia.
- Patrón activo (PA): predominio de pérdida capilar, hemorragias y desestructuración del lecho capilar.

Es importante destacar que, para la realización del presente trabajo, esta es la clasificación que se ha tenido en cuenta.



Capillaroscopia normal

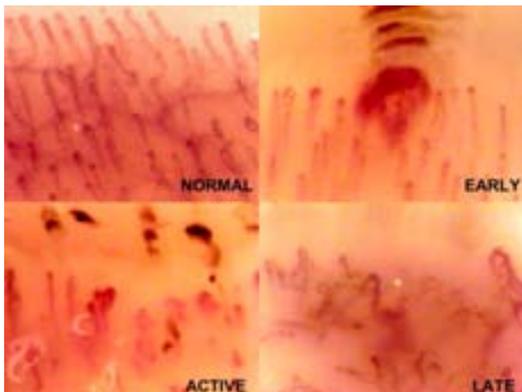
Patrón Lento

Patrón Activo

Clasificación de Cutolo (2000)

Considera tres patrones capilaroscópicos evolutivos.

- Patrón precoz: presencia de megacapilares y dilataciones, aunque ambas poco frecuentes. Estructura capilar preservada, con muy escasa pérdida capilar. Puede estar presente sólo en áreas localizadas de algunos dedos, por lo que la revisión sistemática de todos los dedos es indispensable.
- Patrón activo: megacapilares frecuentes con pérdida moderada. Desestructuración moderada y microhemorragias frecuentes. Pueden encontrarse signos incipientes de angiogénesis.
- Patrón tardío: pocos capilares y microhemorragias. Pérdida capilar muy importante con grandes áreas avasculares. Desestructuración severa y signos de angiogénesis abundante.



Patrones capilaroscópicos según Cutolo:

- Normal
- Precoz (early)
- Activo (active)
- Tardío (late)

Capillaroscopy. Cutolo M., Pizzorni C., Sechi E. et al. Best practice and research clinica rheumatology. Vol 22. Issue 6. December 2008.

Cutolo afirma en sus estudios que la observación directa de la microvasculatura con videocapilaroscopia permite objetivar un enlentecimiento persistente del flujo capilar en pacientes diagnosticados de ES, un flujo intermitente en pacientes con FR (ausente o disminuido durante las crisis, normal intercrisis) y un flujo normal en pacientes sanos, por lo que considera la desestructuración capilar como un proceso evolutivo paralelo a la alteración del flujo capilar [60].

Cabe destacar que los patrones con pérdida capilar son más propios de las formas agresivas y con afectación visceral, fundamentalmente ES difusa asociada a positividad de anticuerpos antitopoisomerasa, mientras que los patrones con dilatación son más frecuentes en formas leves, lentamente progresivas y con anticuerpos anticentrómero, sobre todo en ES limitadas [57].

2. OBJETIVOS

1. Determinar la posible relación entre los patrones capilaroscópicos de Maricq y los subtipos de esclerodermia.
2. Determinar la posible relación entre patrones capilaroscópicos, afectación visceral y características inmunológicas.
3. Establecer si los patrones pueden relacionarse con el pronóstico.
4. Definir factores pronósticos independientes en ES.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. Revisión de historias clínicas

Se revisó la historia clínica de 319 pacientes diagnosticados de esclerodermia entre 1976 y 2007 y seguidos en nuestra unidad. 274 pacientes disponían de capilaroscopia realizada en el momento del diagnóstico. El inicio de la enfermedad se consideró la fecha de aparición de la primera manifestación clínica (principalmente el fenómeno de Raynaud), y para la fecha de diagnóstico se consideró aquella fecha en que se cumplían los criterios de clasificación de LeRoy. Se recogieron las siguientes variables demográficas: edad, sexo, edad al inicio de la clínica y al diagnóstico, edad en el momento del fallecimiento. Se completó un protocolo clínico estandarizado para cada paciente para valorar las afecciones viscerales (afección pulmonar, cardíaca, digestiva y renal), cutáneas, osteoarticulares, así como las alteraciones inmunológicas.

3.2. Metodología capilaroscópica

Se aplicó el siguiente protocolo de estudio capilaroscópico:

- Condiciones previas a la observación

1. Recomendar al paciente que no se realice la manicura en los 15 días previos a la exploración para evitar microtraumatismos que modifiquen el patrón capilar.

2. La habitación de exploración debe tener una temperatura en torno a 20 – 24° para evitar la aparición de fenómeno de Raynaud. El paciente debe mantenerse en ella al menos 15 minutos antes de iniciar la exploración.

3. No se deben analizar los dedos con un traumatismo local reciente.

4. Se recomienda no fumar en la hora previa a la exploración, para evitar el fenómeno de vasoconstricción.

5. Si la epidermis es muy queratinizada puede realizarse previamente una abrasión mecánica con celofán o usar vaselina salicílica al 2% durante la semana previa a la capilaroscopia.

- Posición del paciente

El paciente se situará sentado, con la mano a la altura del corazón y frente al capilaroscopio. Apoyará la palma de la mano sobre la superficie de observación (platina) y evitará al máximo los movimientos. El eje vertical del objetivo debe ser perpendicular a la superficie a examinar.

Se colocará una gota de aceite (de cedro, parafina, inmersión) sobre la zona periungueal a observar, con el fin de aumentar la visibilidad de los capilares. Una escasa cantidad de aceite dificultará visualizarlos correctamente, mientras que un exceso creará reflejos luminosos molestos. Debe evitarse la presión sobre el dedo, ya que puede impedir el normal relleno capilar.

- Metodología de la evaluación

Se llevó a cabo un estudio capilaroscópico utilizando un estereomicroscopio Wild M3 con luz fría Intralux 5000 Volpi. Se estudiaron del segundo al quinto dedo de ambas manos. Se recogió de forma cualitativa, alteraciones como: aumento de tamaño capilar (dilataciones, megacapilares), pérdida capilar, presencia de tortuosidades, ramificaciones y/o hemorragias. Según dichas alteraciones, y basándose en la obra de Maricq et al. se clasificó a los pacientes en dos patrones capilaroscópicos; un patrón activo (PA)

caracterizado por la pérdida capilar y la presencia de hemorragias, y un patrón lento (PL) en que predominan las dilataciones y megacapilares, con escasa pérdida capilar. No se incluyeron aquellos pacientes cuyas alteraciones capilaroscópicas fueron inespecíficas o no clasificables en estos patrones.

3.3. Protocolo de estudio: diagnóstico de manifestaciones clínicas

3.3.1. Afección cutánea.

Se consideraron cuatro subtipos cutáneos, siguiendo la clasificación de LeRoy modificada (2001): ES difusa (ESD), que incluye a pacientes con esclerosis distal y proximal a codos y rodillas; ES limitada (ESL), que incluye a pacientes con esclerosis distal a codos y rodillas, incluyendo cara y cuello; ES *sine escleroderma*, que incluye pacientes con afección visceral característica de ES (HAP, EPID, afección gastrointestinal...) sin esclerosis sistémica; pre-esclerodermia, con alteraciones inmunológicas y capilaroscópicas y FR, pero sin afección cutánea ni visceral característica. Dado que el subtipo pre-esclerodermia carece de afección visceral se desestimó este subgrupo para el estudio de correlación con los patrones capilaroscópicos. Se unificaron los subtipos ESL y *Sine escleroderma* en un solo subgrupo debido a sus similitudes clínicas y pronósticas [4, 72]. Otras alteraciones vasculares cutáneas recogidas fueron úlceras digitales, Fenómeno de Raynaud y telangiectasias.

3.3.2. Afección digestiva.

Se definió la afección digestiva como hipomotilidad de la porción distal esofágica, hipomotilidad gástrica o detección de ectasia vascular astral y/o disminución del peristaltismo intestinal, dando lugar a malabsorción y sobrecrecimiento bacteriano con o sin diarrea. Esta variable se ha contemplado a nivel descriptivo, pero dado que según la literatura no tiene implicaciones pronósticas, no se ha llevado a cabo estudio de asociación con los patrones capilaroscópicos ni se ha incluido en el estudio de supervivencia.

3.3.3. Afección pulmonar.

Se consideró afección pulmonar característica de ES a la aparición de HAP y/o EPID. Se definió HAP como PAPs > 40 mmHg estimada por ecocardiografía doppler o PAPm > 25 mmHg medida por cateterismo cardíaco derecho. Se definió EPID en aquellos pacientes que presentaban : (i) patrón restrictivo en las pruebas funcionales respiratorias, (ii) evidencia radiológica de patrón intersticial a nivel de TCAR torácico o radiología convencional de tórax.

3.3.4. Afección cardíaca.

Se consideró la existencia de afección cardíaca ante la presencia de sintomatología clínica compatible con cardiopatía con o sin alteraciones en exploraciones complementarias: defectos de perfusión con Talio reversibles

tras un estímulo frío, alteraciones en ecocardiografía-Doppler (FEVI < 50%), alteraciones electrocardiográficas, o FEVI < 40% mediante ventriculografía isotópica.

3.3.5. Afección renal.

Se consideró afección renal ante la presencia de: (i) elevación sérica de creatinina, (ii) alteración en el sedimento urinario (hematuria, proteinuria > 500 mg/24h) sin otra causa evidente justificable, o (iii) desarrollo de CRE.

3.3.6. Afección osteoarticular.

Incluye diagnóstico de artralgiás, artritis, miopatía inflamatoria y no inflamatoria, roces tendinosos, calcinosis y osteolisis evidenciada mediante radiología. Esta variable se ha contemplado a nivel descriptivo, pero dado que según la literatura no tiene implicaciones pronósticas, no se ha llevado a cabo estudio de asociación con los patrones capilaroscópicos ni se ha incluido en el estudio de supervivenciagía.

3.4. Parámetros analíticos

Se determinaron parámetros hematológicos y bioquímicos generales. A nivel inmunológico se determinaron ANAs mediante inmunofluorescencia

indirecta utilizando como sustrato celular la línea Hep-2. Los anticuerpos antitopoisomerasa I y ACA se detectaron por inmunoblotting.

3.5. Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables demográficas, parámetros clínicos y exploraciones complementarias de forma global y según subgrupos de interés (patrón capilaroscópico, subtipos cutáneos). Las variables categóricas se presentan como recuentos y porcentajes. Se ha evaluado la distribución de las variables continuas mediante el test de Shapiro-Wilk. Se presentan como media y desviación estándar (DE) si siguen una distribución normal y como mediana y rango intercuartílico (RIC) en caso contrario.

Se han comparado los valores de las variables continuas para diversas variables de interés mediante pruebas paramétricas (t de Student para muestras independientes). Para comparar las variables categóricas se ha utilizado el test de Chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher, según procediese. El nivel de significación estadística se ha fijado en $p < 0,05$.

Se ha realizado un estudio de supervivencia para evaluar el tiempo desde el primer síntoma hasta la muerte. Se han utilizado curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se han comparado las proporciones de

supervivencia entre diferentes grupos de interés utilizando el log-rank test. Se ha estimado un modelo de riesgos proporcionales de Cox predictivo de éxitos utilizando un proceso de selección por pasos hacia atrás.

El nivel de significación estadística se ha establecido en $p < 0,05$. Todos los cálculos se han realizado con el programa SPSS 18.0.

4. RESULTADOS

4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

4.1.1. SERIE GLOBAL.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS:

Se analizaron 274 pacientes diagnosticados de esclerosis sistémica, controlados en consultas externas/hospitalización en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón, entre los años 1976 y 2010. Se excluyeron aquellos pacientes clasificados dentro del subtipo 'pre-esclerodermia'. Asimismo, se excluyeron los pacientes cuya capilaroscopia presentaba un resultado normal o inespecífico. Finalmente se incluyeron 235 pacientes (tablas 7.1 y 7.2).

El estudio incluyó a 24 varones y 211 mujeres. La edad media al inicio de la clínica de esclerodermia fue de 43,83 años (DE 1,02, rango de 41,82 a 45,85) y al diagnóstico de 52,73 años (DE 0,94, rango de 50,92 a 54,63 años). Un 71.5% de los pacientes cumplieron criterios diagnósticos de la ACR.

La mortalidad global fue del 24% (56 casos). Hubieron 18 éxitus en el subtipo ESD, que corresponderían a una mortalidad del 38% dentro de este subtipo, y 38 éxitus dentro del subtipo ESL/sine, que corresponderían al 20%

dentro del subtipo. El tiempo desde la primera manifestación hasta el éxitus fue de 14,6 ($\pm 1,29$) años en el subtipo ESD y de 22,68 ($\pm 0,94$) años en el subtipo ESL. La primera causa de muerte en la serie global fue la HAP (18,9%, 10 casos), la segunda la insuficiencia cardíaca (16,9% - 9 casos) y la tercera la CRE (13,21% - 7 casos). En el estudio por subtipos, en el subtipo ESD las primeras causas fueron CRE (5 casos, 10.6% del total de ESD), EPID (4 casos, 8.5% del total de ESD) y neoplasias (3 casos, 6.4% del total). En el subtipo ESD fueron: insuficiencia cardíaca (9 casos, 4.8% del total de ESL/sine), HAP (8 casos, 4.3% del total) y neoplasias (4 casos, 2.1% del total).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS:

En cuanto a su distribución por subtipos, 152 fueron clasificados dentro del subtipo ES limitada (64,68%), 36 dentro del subtipo 'sine escleroderma' (15,32%) y 47 dentro del subtipo esclerodermia difusa (15,3%). En referencia al patrón capilaroscópico, 194 pacientes presentaron patrón lento (82,55%) y 41 patrón activo (17,45%).

Afectación vascular: 173 pacientes (73,62%) presentaban telangiectasias cutáneas, 217 (92,34%) presentaban fenómeno de Raynaud. 126 pacientes (el 53,62% de la serie) presentaba úlceras digitales. Dentro del análisis por subtipos, presentaron úlceras el 43% de los pacientes dentro del subtipo Limitada/sine y el 85% de los pacientes dentro del subtipo ESD.

Afección osteomuscular: 170 pacientes presentaron afección a nivel óseo, articular o muscular (72,34%). La manifestación más frecuente a este nivel fue las artralgias (145 – 61,70%), seguido por artritis (38 pacientes, 16.17%), osteolisis (26 pacientes, 11.06%), miopatía no inflamatoria (10 pacientes, 4.26%), roces tendinosos (10 pacientes, 4.26%) y miopatía inflamatoria (9 pacientes, 3.8%).

Afección digestiva: 191 pacientes presentaron clínica a este nivel (81,28%), siendo la afección esofágica la más frecuente (141 pacientes, 60%), seguida por la gástrica (28 pacientes, 11.91%). Se ha reunido en un grupo a parte aquellos que fueron diagnosticados de ectasia vascular antral gástrica (GAVE), de los cuales se registraron 10 casos (4.25%). Otras manifestaciones digestivas fueron: afectación hepática en 16 casos (6.81%) y 13 casos de cirrosis biliar primaria (CBP) representando un 5,53% de la serie global.

Afección respiratoria: La presentaron 146 pacientes (62,13%), de los cuales 126 (53,62%) presentaron EPID y 51 pacientes HAP (21,7%) y 55 un descenso de CVF por debajo del 70% (27,36 del total).

Afección cardíaca: 141 pacientes presentaron afección cardíaca (60%), siendo la afección más frecuente las alteraciones de la conducción (54 casos, 22,98%), cardiopatía isquémica (53 casos, 22,55%), y en último lugar pericarditis (5 casos, 2,13%).

Afección renal: 15 pacientes desarrollaron afección renal (6,38%), de los cuales 9 casos correspondían a crisis renal esclerodérmica (CRE) (3,83%). Dentro del subtipo ESD, se diagnosticó CRE en 6 casos, y dentro del subgrupo ESL/sine en 3 casos. El 12,5% de los pacientes con ESD presentó CRE, frente al 1.5% de los pacientes con subtipo ESL/sine.

Autoinmunidad: 229 pacientes presentaron positividad de ANA (97,45%), en el análisis por subtipos presentaron positividad el 96% de los pacientes en el subgrupo ESL/sine y el 98% de los pacientes incluidos en ESD. Según el patrón de inmunofluorescencia indirecta (IFI), el subtipo ESL/sine presentó patrón moteado en el 52% de los casos, centromérico en el 24% de los casos y homogéneo en el 7% de los casos. La IFI de los ANA en el subtipo ESD correspondió en el 56% de los casos a patrón moteado, y 27% para el patrón homogéneo. El patrón de IFI de los ANA no se ha tenido en cuenta en este estudio. El 42,15% de pacientes presentaron positividad de anticuerpos anticentrómero (ACA), el 52% de los pacientes ESL/sine y el 2% de los pacientes ESD. 37 (15,74%) pacientes presentaron positividad de anticuerpos antitopoisomerasa, el 50% de los pacientes con ESD y el 8% de los con ESL/sine.

Otros: 19 pacientes desarrollaron neoplasias malignas (8,09%), siendo la más frecuente la de mama (36,84% del total de neoplasias malignas,

7 casos) y en segundo lugar la de pulmón (3 casos, 15,79% del total de neoplasias malignas). La mortalidad global de la serie fue de 56 casos (23,83%).

4.1.2. SEGÚN PATRÓN CAPILAROSCÓPICO

PATRÓN ACTIVO:

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Este subgrupo incluyó a 37 mujeres (90,2%) y 4 hombres (9,8%). La edad media al inicio de la sintomatología fue de 43,26 años (DE 2,63) y la edad media al diagnóstico de ES de 51,3 años (DE 2,63). El retraso diagnóstico (tiempo transcurrido desde primer síntoma hasta diagnóstico) fue de 96,9 meses (DE 21,4). Un 95% cumplieron criterios de ACR. 19 pacientes formaban parte del subtipo ES limitada/sine (45%) y 22 del subtipo ES difusa (55%).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO – BIOLÓGICAS

Afección vascular / cutánea: 32 pacientes presentaron Fenómeno de Raynaud (78%), 32 presentaron úlceras en pulpejos de dedos (78%), 33 telangiectasias (80,5%) y 16 (39%) calcinosis.

Afección osteomuscular: en el subgrupo de pacientes con patrón activo, 34 presentaron afección osteomuscular (82,9%). 29 presentaron artralgias (70,7%), 5 artritis franca (12,2%), 1 miopatía no inflamatoria (2,4%), 2 miopatía inflamatoria (4,9%), 5 presentaron roces tendinosos (12,2%) y 14 signos de osteolisis (34,1%).

Afección digestiva: 36 pacientes presentaron manifestaciones digestivas (87,8%). 27 en forma de afección esofágica (65,9%), 20 presentaron disfagia (48,8%) y 16 pirosis (39%). 3 presentaron afección gástrica (7,3%). 2 pacientes presentaron malabsorción por sobrecrecimiento bacteriano (4,9%) y en 1 paciente se diagnosticó cirrosis biliar primaria (2,4%).

Afección respiratoria: dentro del subgrupo de pacientes con patrón activo, en 25 se pudo diagnosticar EPID (61%) y en 12 HAP (29,3%). La CVF media en este grupo fue del 71,9% (DE 3, 748). El 34,1% presentaron una CVF<70% (14 pacientes).

Afección cardíaca: 26 pacientes presentaron afección cardíaca (63,4%), en forma de cardiopatía isquémica (11; 26,8%), alteraciones de la conducción (10; 24,4%) o pericarditis (1; 2,4%).

Afección renal: 8 pacientes con patrón activo (19,5%) presentaron afección renal, 7 de los cuales en forma de CRE (17,1% del total de pacientes con patrón activo).

Autoinmunidad: Todos los pacientes con patrón activo (41) presentaron positividad de ANA. 9 pacientes presentaron positividad para ACA (22%) y 12 (29,3%) para antitopoisomerasa-1.

Otros: 2 pacientes (4,9%) desarrollaron neoplasias (ambas de origen pulmonar). Fallecieron 19 pacientes (46,3%)

PATRÓN LENTO

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Este subgrupo incluyó a 190 mujeres (89,6%) y 22 hombres (10,4%). La edad media al inicio de la sintomatología fue de 43 años (DE 1,07), la edad media al diagnóstico fue de 52,11 años (DE 0,98%). El retraso diagnóstico en este grupo (tiempo desde primera manifestación hasta diagnóstico de la enfermedad) fue de 108,7 meses (DE 8,14). 167 pacientes pertenecían al subtipo ES limitada/sine (87%) y 25 al subtipo ES difusa (13%).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO – BIOLÓGICAS

Afección vascular/cutánea: 203 pacientes presentaron fenómeno de Raynaud (95,8%), 98 presentaron úlceras en pulpejos de dedos (46,2%), 144 presentaron telangiectasias (67,9%) y 44 calcinosis (20,8%).

Afección osteomuscular: 141 pacientes presentaron afección osteomuscular (66,5%). De ellos, 121 presentaron artralgias (57,1%), 33 artritis franca (15,6%), 10 miopatía no inflamatoria (4,7%), 7 miopatía inflamatoria (3,3%), 5 presentaron roces tendinosos (2,4%) y 12 signos de osteolisis (5,7%).

Afección digestiva: 156 pacientes presentaron manifestaciones clínicas digestivas (73,6%). De ellos, 115 en forma de afección esofágica (54,2%). Dentro de este grupo, 80 presentaban disfagia (37,7%), 102 pirosis (48,1%), 3 esófago de Barret (1,4%). 26 pacientes presentaron afección gástrica (12,3%), 6 fueron diagnosticados de malabsorción por sobrecrecimiento bacteriano (2,8%) y 17 de afección hepática, 13 de ellos en forma de CBP (6,1%).

Afección respiratoria: 94 pacientes cuyo patrón capilaroscópico era lento fueron diagnosticados de EPID (44,3%) y 36 de HAP (17%). La CVF media en este grupo fue de 82,68% (DE 1,37). El 21,2% de los pacientes con patrón lento presentó unca CVF<70%.

Afección cardíaca: 117 pacientes en este grupo fueron diagnosticados de afección cardíaca (55,2%). 44 presentaron alteraciones de la conducción (20,8%), 42 cardiopatía isquémica (19,8%) y 4 pericarditis (1,9%).

Afección renal: 7 pacientes presentaron alteraciones de la función renal (3,3%), 2 en forma de CRE (0,9%).

Autoinmunidad: Los ANA fueron positivos en 206 de los 212 pacientes en este grupo (97,2%). 100 presentaron ACA positivo (47,2%) y 27 (12,7%) antitopoisomerasa-1 positivo.

Otros: 17 pacientes del total de pacientes con patrón lento desarrollaron neoplasias (8%), de las cuales la más frecuente fue la de mama (7 casos, 3,3%). La mortalidad fue del 17% (37 casos).

4.1.3. ESTUDIO DESCRIPTIVO SEGÚN SUBTIPOS

Subtipo ES Difusa

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Se incluyeron a 6 hombres y a 41 mujeres. El 53.2% (25 casos) presentaron patrón lento y el 46.8% (22) patrón activo. La edad media al inicio de la clínica fue de 40.45 años (DE 2.22 años) y la edad media al diagnóstico de 44.42 años (DE 2.22 años). Por tanto, el retraso diagnóstico en este grupo fue de 47.68 meses (DE 11.12 meses). El 47% (100 casos) cumplieron criterios diagnósticos de la ACR.

CARACTERÍSTICAS CLINICO-BIOLÓGICAS

Afección vascular: Presentaron FR al diagnóstico el 76.6% de los casos (36), úlceras en el 85% (40), telangiectasias el 68.1% (32) y calcinosis cutánea el 27.7% (13 casos).

Afección osteomuscular: Presentaron esta afección el 87.5% de los casos (42). Presentaron artralgias el 79.2% (38), artritis el 25% (12 casos), miopatía no inflamatoria el 10.4% (5), miopatía inflamatoria el 6.3% (3), roces tendinosos el 16.7% (8) y osteolisis el 18.8% (9).

Afección respiratoria: Presentaron afección respiratoria el 83% de los casos (39). EL 78.7% (37) en forma de EPID, el 21.3% (10) en forma de HAP. La CVF media fue de 68.66 % (DE 3.31). El 44.7%(21) presentaban CVF < 70%.

Afección cardíaca: La presentaron el 56.3% (27). El 20.8% (10) en forma de cardiopatía isquémica, otro 20.8% (10) en forma de alteraciones de la conducción y el 2.1% (1) en forma de pericarditis.

Afección digestiva: La presentó el 89.6% (43). Presentó afección esofágica el 66.7% (32), gástrica el 8.3% (4). No hubo ningún caso de CBP u otras hepatopatías.

Afección renal: la presentó el 14.6% de los casos (7). Un 12.5% presentó CRE (6 casos).

Neoplasias: hubieron 4 casos (8.3%).

Éxitus: se produjeron 18 defunciones en este grupo (38.3%)

Subtipos Limitada/sine

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

En este grupo hubo 18 varones y 170 mujeres. El 89.9% (169) presentaron patrón lento y el 10.1% (19) presentaron patrón activo. La edad media al inicio de la clínica fue de 44.68 años (DE 1.14) y la edad media al diagnóstico de 54.87 años (DE 0.98). El retraso diagnóstico en meses fue de 122.2 (DE 9.3 meses).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO – BIOLÓGICAS

Afección vascular: Presentó FR en el momento del diagnóstico el 96.3% de los casos (181). Presentaron úlceras un 45.7% (86), telangiectasias el 75% (141) y calcinosis el 25% (47).

Afección osteomuscular: La presentó el 68% de los casos (42). Presentaron artralgias el 58.7% (121), artritis el 13.59% (28), miopatía no inflamatoria el 2.4% (5), miopatía inflamatoria el 2.9% (6), roces tendinosos el 0.9% (2) y osteolisis el 8.25% (17).

Afección respiratoria: La presentó el 56.9% (107) de los casos. El 47.3% (89) presentó EPID, el 21.8% (41) presentó HAP. La CVF media fue de 82.68% (DE 1.41). El 18.1% de los pacientes (34) presentó CVF < 70%.

Afección cardíaca: Presentó afección cardíaca el 59.7% (123 casos). El 22.8% en forma de cardiopatía isquémica (47 casos), el 21.8% en forma de alteraciones de la conducción (45 casos) y el 2.42% en forma de pericarditis (5 casos).

Afección digestiva: La presentó el 79% (163). El 57% presentó afección esofágica (119), el 12.6% afección gástrica (26). El 7.7% presentó algún tipo de hepatopatía (16) y el 6.3% CBP (13 casos).

Afección renal: la presentó el 3.9% (8 casos). 3 casos presentaron CRE, lo que representó el 1.5%.

Neoplasias: En este grupo hubieron 16 casos, que representó el 7.8%.

Éxitus: fallecieron 38 pacientes, lo que representó el 20.2%.

4.2 ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PATRÓN CAPILAROSCÓPICO.

4.2.1. SERIE GLOBAL

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

El estudio estadístico no apreció diferencias significativas entre los dos patrones capilaroscópicos en las variables sexo, edad al inicio de la clínica ni edad al diagnóstico.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS:

Cumplimiento de criterios de ACR: El 95,1% (39 casos) de los pacientes que presentaban patrón activo los cumplían, frente al 66,5% (129 casos) de los pacientes que presentaban patrón lento ($p < 0,001$).

Subtipos cutáneos:

Subtipo difusa: El 53.7% de los pacientes con patrón activo formaban parte del subtipo difusa, frente al 12,9% de los pacientes con patrón lento.

Subtipo limitada: El 87,1% de los pacientes con patrón lento formaban parte del subtipo limitada, frente al 46.3% de los pacientes con patrón activo ($p<0,001$).

Crisis renal esclerodérmica:

El 17,1% de los pacientes con patrón activo (7 casos) presentó crisis renal esclerodérmica, frente al 1% (2 casos) de los pacientes con patrón lento. ($p<0,001$)

Úlceras digitales: El 78% (32 casos) de los pacientes con patrón activo desarrolló úlceras digitales, frente al 48,5% de pacientes con PL (94 casos) ($p=0,001$)

Éxitus: Fallecieron el 46,3% (19 casos) de los pacientes con patrón activo, mientras que en el subgrupo patrón lento fallecieron el 19,1% (37 casos) ($p<0,001$)

Autoinmunidad:

Anticuerpos antitopoisomerasa: el 31.6% de los pacientes con patrón activo presentó positividad de dichos anticuerpos, frente al 13.7% de los pacientes con patrón lento. ($p=0,007$)

Anticuerpos anticentrómero: Presentaron positividad de los anticuerpos anticentrómero el 48,4% de los pacientes con patrón lento, frente al 23.1% de los pacientes con patrón activo. ($p=0,004$)

4.2.2. SEGÚN SUBTIPOS CUTÁNEOS

A continuación, tan sólo se presentan los aspectos con resultado estadísticamente significativo:

SUBTIPO DIFUSA

Crisis renal esclerodérmica: el 27,3% de los pacientes con patrón activo dentro del subtipo difusa presentaron crisis renal esclerodérmica (6 casos), frente a ningún caso en el subtipo con patrón lento. ($p=0,007$)

Éxitus: Falleció el 54,5% de los pacientes con patrón activo, frente al 24% de los pacientes con patrón lento. ($p=0,032$)

SUBTIPO LIMITADA

Cumplimiento criterios ACR: Dentro del subtipo limitada, el 89,5% de los pacientes con patrón activo cumplieron criterios de la ARA, frente al 61,5% de los pacientes con patrón lento. ($p=0,016$)

4.3. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

Este apartado se refiere a la supervivencia tras el inicio de la clínica (tiempo transcurrido en años desde el primer síntoma hasta la muerte).

4.3.1. SERIE GLOBAL:

La supervivencia global a los 5 años fue de 97%. A los 15 años del 89.7%, sufriendo un descenso hasta el 78.4% a los 25 años y el 61.4% a los 35 años. La supervivencia media fue de 43.5 años desde el inicio de la clínica (IC: 38.9 – 48.03).

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Sexo: El estudio de supervivencia no apreció diferencias significativas en la supervivencia de ambos sexos.

Edad al inicio de los síntomas: en los pacientes menores de 65 años al inicio de los síntomas, se apreciaron supervivencias del 97.1% a los 5 años, 91.4% a los 15 años, 81% a los 25 años y 63.5% a los 35 años. La supervivencia media en los menores de 65 años al inicio de los síntomas fue de 44.5 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 39.9 – 49.1). En aquellos mayores o iguales a 65 años al inicio de los síntomas, se apreciaron supervivencias del 91.6% a los 5

años, con una caída hasta el 60.3% a los 15 años y supervivencia de 0% a los 25 años ($p < 0.001$), así como una supervivencia media de 17.6 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 14.05 – 21.1).

Edad al diagnóstico: En aquellos pacientes diagnosticados por debajo de los 65 años se apreciaron supervivencias del 97.3% a los 5 años, 92.8% a los 15 años, 82% a los 25 años y 62.7% a los 35 años. La supervivencia media en este grupo fue de 46.1 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 41.1 – 51). En aquellos diagnosticados a los 65 años o más, la supervivencia apreciada fue del 96% a los 5 años, 78.1% a los 15 años, 64.6% a los 25 años y del 54.2% a los 35 años ($p = 0.03$). La supervivencia media en este grupo fue de 33.4 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 27.1 – 39.6).

CARACTERÍSTICAS CLINICO-BIOLÓGICAS

Subtipo cutáneo: Dentro el subtipo ES Difusa, se apreció una supervivencia de 87.1% a los 5 años, 80.9% a los 15 años, con una importante caída hasta el 54.4% a los 25 años y el 14.5% a los 35 años. La supervivencia media en este grupo fue de 23.34 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 18.6 – 28.1). En el subtipo ES Limitada/sine, la supervivencia fue del 99.5% a los 5 años, 91.9% a los 15 años, 83.3% a los 25 años y 68.4% a los 35 años. La supervivencia media fue de 47.1 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 42.3 – 51.9) ($p < 0.001$).

Patrón capilaroscópico: En aquellos pacientes con patrón Lento se apreció una supervivencia del 100% a los 5 años, el 92.5% a los 15 años, 83% a los 25 años y 64% a los 35 años, con una supervivencia media de 46.15 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 40.9 – 51.4). En el subgrupo de pacientes con patrón Activo se apreció una supervivencia del 82.8% a los 5 años, cayendo hasta un 76.9% a los 15 años, un 58.8% a los 25 años y un 48.9% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 31.3 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 24.2 – 38.5) ($p = 0.002$).

Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa: Dentro del subgrupo de pacientes sin EPID, la supervivencia fue del 99% a los 5 años, el 95.5% a los 15 años, el 91% a los 25 años y el 81.4% a los 35 años. La supervivencia media fue de 53 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 46.87 – 59.2). Dentro del subgrupo de pacientes afectados de EPID, la supervivencia a los 5 años fue del 95.2%, a los 15 años del 84.8%, a los 25 años del 68.2% y a los 35 años del 43.9%. La supervivencia media en este grupo fue de 33.9 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 29.1 – 38.8). ($p < 0.001$).

Hipertensión Arterial Pulmonar: Dentro del subgrupo de pacientes sin HAP, la supervivencia fue del 96.7% a los 5 años, del 90.6% a los 15 años, del 83.8% a los 25 años y del 71% a los 35 años. La supervivencia media en este grupo fue de 47.8 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 42.3 – 53.2). En el

subgrupo de pacientes diagnosticados de HAP, la supervivencia fue del 98% a los 5 años, del 87% a los 15 años, del 62.5% a los 25 años y del 37% a los 35 años. La supervivencia media en este grupo fue de 31.8 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 25.8 – 37.8) ($p < 0.001$).

Afección cardíaca: En el subgrupo de pacientes sin afección cardíaca se evidenció una supervivencia del 97.8% a los 5 años, el 96% a los 15 años, el 85.9% a los 25 años y el 73.2% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 43.8 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 36.1 – 51.4). Dentro del subgrupo de pacientes con afección cardíaca se apreció una supervivencia del 96.4% a los 5 años, el 86.1% a los 15 años, el 74.2% a los 25 años y el 56% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 40.8 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 35.7 – 45.9) ($p = 0.017$).

Crisis Renal Esclerodérmica: En el subgrupo de pacientes sin CRE se apreció una supervivencia del 99% a los 5 años, del 92.6% a los 15 años, del 80.8% a los 25 años y del 64.8% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 44,29 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 39,6 – 48,97). En el subgrupo de pacientes que presentaron CRE, la supervivencia objetivada fue del 44% a los 5 años, el 22% a los 15 años, así como a los 25 y 35 años (todas las muertes se dieron antes del transcurso de 15 años, el 90% antes de los 5 años). La supervivencia media en este subgrupo fue de 15.5 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 2.4 – 28.6) ($p < 0.001$).

Antitopoisomerasa o Anti-Scl70: En el subgrupo de pacientes con negatividad para antitopoisomerasa-I se apreció una supervivencia del 98.9% a los 5 años, el 91.5% a los 15 años, el 80.7% a los 25 años y el 64.8% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 42.3 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 38.2 – 46.6). Dentro del subgrupo que presentaron positividad para antitopoisomerasa I (Scl-70), se apreció una supervivencia del 94.5% a los 5 años, el 88.3% a los 15 años, el 70.8% a los 25 años y el 36.4% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 34.5 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 23.7 – 45.2) (p = 0.04).

Anticentrómero (ACA): El subgrupo de pacientes con negatividad para ACA presentaron una supervivencia del 95.2% a los 5 años, 88.4% a los 15 años, 73.4% a los 25 años y 52.8% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 40.6 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 34.4 – 46.8). Dentro del subgrupo con positividad para ACA se apreciaron supervivencias del 100% a los 5 años, el 92.9% a los 15 años, el 84.6% a los 25 años y el 70% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 43.9 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 38.3 – 49.4) (p = 0.05).

4.3.2. SEGÚN SUBTIPOS CUTÁNEOS

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Sexo: no se observan diferencias significativas en el estudio de supervivencia según subtipos cutáneos.

Edad al inicio de los síntomas: Se apreciaron diferencias significativas en ambos subtipos ($p < 0.001$ en ambos subtipos). Dentro del subtipo difusa, en aquellos pacientes con inicio de la sintomatología por debajo de los 65 años se apreció una supervivencia del 89% a los 5 años, el 82.7% a los 15 años, el 55.7% a los 25 años y tan sólo un 14.9% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 23.8 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 19-28). Aquellos pacientes cuyo inicio de la sintomatología fue a la edad de 65 años o mayor, la supervivencia fue del 0% a los 5 años (tan sólo un caso, fue éxitus a los 2 años del inicio). Dentro del subtipo limitada/sine, en aquellos pacientes cuyos síntomas se iniciaron antes de los 65 años la supervivencia fue del 100% a los 5 años, el 94.5% a los 15 años, el 86.5% a los 25 años y el 71% a los 35 años, con una supervivencia media de 48.4 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 43.5 – 53.3). En aquellos pacientes cuya clínica se inició a los 65 años o más, la supervivencia fue del 95.5% a los 5 años, el 62.8% a los 15 años, siendo del 0% a partir de los 25 años. La supervivencia media en este grupo fue de 18.2 años desde el inicio de la clínica de ES (14.7 – 22).

Edad al diagnóstico: Sólo se apreciaron diferencias significativas dentro del subtipo limitada/sine ($p < 0.001$). En este subtipo, el subgrupo de pacientes diagnosticados antes de los 65 años presentó supervivencias del 100% a los 5 años, el 95.9% a los 15 años, el 89% a los 25 años y el 72.5% a los 35 años, con una supervivencia media de 51.5 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 46.4 – 56.6). En el subgrupo de pacientes diagnosticado por encima de los 65 años o a esta edad, la supervivencia fue de 97.9% a los 5 años, 79% a los 15 años, 64.9% a los 25 años y 54.4% a los 35 años. La supervivencia media fue de 33.7 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 27.3 – 40).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS

Patrón capilaroscópico: Sólo se apreciaron diferencias estadísticamente significativas dentro del subtipo ES Difusa ($p = 0,005$). Dentro del subgrupo con patrón Lento, la supervivencia fue del 100% a los 5 años, el 95.7% a los 15 años, el 77.3% a los 25 años y el 25.8% a los 35 años. La supervivencia media de los pacientes con PL fue de 29 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 22.2 – 35.9). Dentro del subgrupo con patrón Activo, se apreciaron supervivencias del 72.2% a los 5 años, el 65.6% a los 15 años, el 35% a los 25 años y 17.5% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 17.2 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 12.6 – 21.7).

Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa: Sólo se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo ES limitada/sine ($p < 0.001$). Los pacientes que no desarrollaron EPID, tuvieron una supervivencia del 100% a los 5 años, el 97.5% a los 15 años, el 94.4% a los 25 años y el 81.5% a los 35 años. La supervivencia media en este grupo fue de 54.6 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 48.9 – 60.7). Los pacientes que sí desarrollaron EPID, presentaron supervivencias del 98.8% a los 5 años, el 85.7% a los 15 años, el 71.9% a los 25 años y el 51.1% a los 35 años. La supervivencia media en este grupo fue de 37.4 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 31.8 – 43.1).

Hipertensión Arterial Pulmonar: Sólo se apreciaron diferencias estadísticamente significativas dentro del subtipo ESL/Sine ($p = 0.001$). En este subtipo, los pacientes sin HAP presentaron supervivencias de 99.3% a los 5 años, 93.5% a los 15 años, 86.7% a los 25 años y 76.7% a los 35 años, con una supervivencia media de 51.3 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 45.7 – 56.9). Los pacientes que sí desarrollaron HAP presentaron supervivencias del 100% a los 5 años, 86.3% a los 15 años, 72.5% a los 25 años y 45.9% a los 35 años, con una supervivencia media de 35 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 28.2 – 41.9).

Crisis Renal Esclerodérmica: Sólo se apreciaron diferencias estadísticamente significativas dentro del subtipo ESD ($p < 0.001$). El grupo de pacientes sin CRE presentó supervivencias de 95.1% a los 5 años, 92.4% a los 15 años, 60.4% a los 25 años y 16.1% a los 35 años, con una supervivencia media de

25.5 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 20.6 – 30.4). El subgrupo que SI presentó CRE presentó supervivencias del 33.3% a los 5 años, el 16.7% a los 15 años, así como a los 25 y 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 7.94 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 1.6 – 14.2).

Afección cardíaca: Sólo alcanzó significación estadística el análisis de supervivencia dentro del subtipo ESD ($p = 0.032$). En el subgrupo de pacientes sin afección cardíaca, se apreció una supervivencia del 94.7% a los 5 años, el 81.2% a los 15, 25 y 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 35.2 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 26.4 – 43.9). Dentro del subgrupo que sí presentó afección cardíaca, se apreció una supervivencia de 81.5% a los 5 años, 77.8% a los 15 años, 45.4% a los 25 años y 0% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 19.6 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 15.4 – 23.8).

Antitopoisomerasa-I (Scl-70): En el análisis por subtipos no se observan diferencias significativas en relación a la supervivencia.

Anticentrómero (ACA): En el análisis por subtipos no se observan diferencias significativas en relación a la supervivencia.

4.3.3. SEGÚN PATRÓN CAPILAROSCÓPICO

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Global: Los pacientes con patrón lento presentaron una supervivencia del 100% a los 5 años, el 92.5% a los 15 años, el 83% a los 25 años y el 63.7% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 46.15 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 40.9 – 51.9). Los pacientes con patrón activo presentaron una supervivencia del 82.8% a los 5 años, el 76.9% a los 15 años, el 58.8% a los 25 años y el 48.9% a los 35 años, con una supervivencia media de 31.34 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 24.2 – 38.5) ($p = 0.002$)

Sexo: En el estudio de supervivencia por patrones no se observan diferencias significativas en cuanto al sexo.

Edad al inicio de los síntomas: En el subgrupo con patrón activo no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas. En el grupo con patrón lento, dentro del subgrupo con edad al inicio de la clínica inferior a 65 años, se apreciaron supervivencias del 100% a los 5 años, el 94% a los 15 años, el 85.2% a los 25 años, el 65.4% a los 35 años, con una supervivencia media de 46.9 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 41.7 – 52.2). El subgrupo con inicio de la clínica a edad igual o superior a 65 años presentó supervivencias del 100% a los 5 años, el 65.2% a los 15 años, y el 0% a los 25 y 35 años. La

supervivencia media fue de 19 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 15.3 – 22.8) ($p= 0.005$).

Edad al diagnóstico: Dentro del grupo de pacientes con patrón activo no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad al diagnóstico. Dentro del grupo de pacientes con patrón lento, el subgrupo de pacientes diagnosticados a edad inferior a 65 años presentó supervivencias del 100% a los 5 años, el 95.4% a los 15 años, el 87.7% a los 25 años, y el 66.8% a los 35 años. La supervivencia media fue de 48.5 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 42.8 – 54.2). En el subgrupo de pacientes diagnosticados a la edad de 65 años o superior, se apreciaron supervivencias del 100% a los 5 años, el 81.1% a los 15 años, el 64.8% a los 15 años y el 51% a los 35 años, con una supervivencia media de 32.9 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 27.1 – 38.7) ($p = 0.018$).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS

Subtipo cutáneo:

- Grupo de pacientes con patrón lento ($p = 0.048$). En el subgrupo de pacientes con ES Difusa, se apreciaron supervivencias del 100% a los 5 años, el 95.7% a los 15 años, el 77.3% a los 25 años y el 25.8% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 29.1 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 22.2 – 36). En el subgrupo de pacientes con ES Limitada/sine, se apreciaron supervivencias del 100% a los 5 años, el 92.2% a

los 15 años, el 83.6% a los 25 años y el 66.7% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 48.2 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 42.9 - 53.5).

- Grupo de pacientes con patrón activo ($p = 0.002$). En el subgrupo de pacientes con ES Difusa, se apreciaron supervivencias de 72.2% a los 5 años, así como a los 15 años, 35% a los 25 años y 17.5% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 17.2 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 12.6 – 21.7). En el subgrupo de pacientes con ES Limitada/sine, las supervivencias apreciadas fueron de 94.7% a los 5 años, 89.2% a los 15 años, 82.3% a los 25 años y 74.1% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 43.2 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 36 – 50.3).

Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa:

- Grupo de pacientes con patrón lento ($p < 0.001$). En el subgrupo de pacientes no diagnosticados de EPID, se apreciaron supervivencias del 100% a los 5 años, 97.2% a los 15 años, 92% a los 25 años y 82.3% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 56.27 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 50.03 – 62.45). En el subgrupo de pacientes diagnosticados de EPID, la supervivencia fue del 100% a los 5 años, el 88% a los 15 años, el 75% a los 25 años y el 47.2% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 36.5 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 31 – 42).

- Grupo de pacientes con patrón activo ($p= 0.023$): En el subgrupo de pacientes no diagnosticados de EPID, se apreció una supervivencia de 93.3% a los 5 años, 84.8% a los 15 años, 74.2% a los 25 años y 63.6% a los 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 41.29 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 31.2 – 51.36). En el subgrupo de pacientes diagnosticados de EPID la supervivencia fue de 76.9% a los 5 años, 72.9% a los 15 años, 44.1% a los 25 años y 17.7% a los 35 años. En este subgrupo la supervivencia media fue de 22.94 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 16.94 – 28.94).

Hipertensión Arterial Pulmonar:

- Grupo de pacientes con patrón lento ($p<0.001$). En el subgrupo de pacientes no diagnosticados de HAP se encontró una supervivencia de 100% a los 5 años, 93.7% a los 15 años, 85.8% a los 25 años y 74.4% a los 35 años, con una supervivencia media de 51.22 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 45.41 – 57.04). En el subgrupo de pacientes diagnosticados de HAP, se encontró una supervivencia de 100% a los 5 años, 87.7% a los 15 años, 72.5% a los 25 años y 30.4% a los 35 años, con una supervivencia media de 30.07 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 23.75 – 36.40).

- En el grupo con patrón activo no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia.

Crisis Renal Esclerodérmica:

- Grupo de pacientes con patrón lento: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia en pacientes con o sin CRE.
- Grupo de pacientes con patrón activo ($p < 0.001$) En el subgrupo de pacientes que no presentaron CRE se apreciaron supervivencias de 94% a los 5 años, 90.8% a los 15 años, 68.7% a los 25 años y 57% a los 35 años, con una supervivencia media de 35.82 años desde el inicio de la clínica de ES (IC: 28.39 – 43.24). En el subgrupo que sí presentó CRE se apreciaron supervivencias de 28.6% a los 5 años, 14.3% a los 15, 25 y 35 años. La supervivencia media en este subgrupo fue de 7.38 años desde el inicio de la clínica de ES (1.89 – 12.87).

Anticuerpos antitopoisomerasa (anti-ScI70):

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los subgrupos para esta variable.

Anticuerpos anticentrómero (ACA):

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los subgrupos para esta variable.

Afección cardíaca:

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los subgrupos para esta variable.

4.4. DESCRIPCIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS

Mediante el análisis univariante, se definieron como variables pronósticas de mortalidad: 1) edad al inicio de la clínica \geq 65 años, 2) edad al diagnóstico \geq 65 años, 3) patrón capilaroscópico activo, 4) enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), 5) hipertensión arterial pulmonar (HAP), 6) crisis renal esclerodérmica (CRE), 7) positividad de anticuerpos antitopoisomerasa, 8) afección cardíaca y 9) subtipo ES difusa.

Variable	P	HR	IC (95%)
Edad al inicio 65 a	0.001	4.35	1.82 – 10.22
Edad al dx 65 a	0.0036	1.82	1.04 – 3.21
Patrón Activo	0.003	2.33	1.33 – 4.07
EPID	< 0.001	3.73	1.99 – 6.96
HAP	< 0.001	2.64	1.55 – 4.48
CRE	< 0.001	6.21	2.769 – 13.88
Antitopoisomerasa	0.044	1.95	1.019 – 3.73
Af. cardíaca	0.021	2.25	1.13 – 4.48
Subtipo ESD	<0.001	4.116	2.27 – 7.43

Dx: diagnóstico, EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa, HAP: hipertensión arterial pulmonar, CRE: crisis renal esclerodérmica, ESD: esclerosis sistémica difusa.

FACTORES PRONÓSTICOS INDEPENDIENTES

En el modelo multivariable predictivo de éxitus, se obtuvieron diversas variables que resultaron factores pronósticos independientes de mortalidad: 1) subtipo ES Difusa, 2) edad al diagnóstico ≥ 65 años, 3) enfermedad pulmonar intersticial difusa, 4) hipertensión arterial pulmonar y 5) crisis renal esclerodérmica.

Variable	P	HR	IC (95%)
Subtipo ESD	0.001	3.319	1.65 – 6.67
Edad dx 65a	0.001	2.73	1.47 – 5.09
EPID	0.004	2.72	1.369 – 5.406
HAP	0.001	2.58	1.47 – 4.54
CRE	< 0.001	8.89	3.66 – 21.54

ESD: esclerosis sistémica difusa, Dx: diagnóstico, EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa, HAP: hipertensión arterial pulmonar, CRE: crisis renal esclerodérmica.

Además se llevó a cabo un análisis multivariable predictivo de mortalidad según subtipos cutáneos, obtuyéndose como factores pronósticos independientes:

ES Difusa: se definieron como factores pronósticos independientes 1) hipertensión arterial pulmonar y 2) crisis renal esclerodérmica.

Variable	P	HR	IC
HAP	0.039	2.955	1.058 – 8.255
CRE	< 0.001	8.411	2.65 – 26.67

HAP: hipertensión arterial pulmonar, CRE: crisis renal esclerodérmica.

ES Limitada/Sine: se definieron como factores pronósticos independientes: 1) edad al diagnóstico \geq 65 años, 2) enfermedad pulmonar intersticial difusa y 3) hipertensión arterial pulmonar

Variable	P	HR	IC (95%)
Edad dx 65^a	0.005	2.52	1.319 – 4.81
EPID	0.003	2.136	1.486 – 6.617
HAP	0.024	2.136	1.104 – 4.132

Dx: diagnóstico, EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa, HAP: hipertensión arterial pulmonar.

5. DISCUSIÓN

El presente estudio establece una correlación entre las alteraciones capilaroscópicas, las manifestaciones clínicas e inmunológicas de la ES y su supervivencia, definiendo la utilidad de la capilaroscopia convencional como factor pronóstico. En el estudio se han incluido pacientes diagnosticados en 1977 por lo que se ha utilizado la clasificación propuesta por Maricq en 1976 (patrón lento: predominio de dilatación capilar, megacapilares, escasa pérdida capilar y hemorragia; patrón activo: predominio de pérdida capilar, hemorragias y desestructuración del lecho capilar) que es la que consideramos más útil para correlacionarla con las diferentes manifestaciones clínicas y el pronóstico de la enfermedad [62, 82].

Correlación de los patrones capilaroscópicos con los datos epidemiológicos, manifestaciones clínicas y patrón inmunológico

En el presente estudio no se ha evidenciado relación entre ninguna de las variables epidemiológicas (edad al inicio y al diagnóstico, sexo) y los patrones capilaroscópicos. Un estudio llevado a cabo por Cutolo *et al* en 2003, tampoco demostró asociación entre la edad al inicio de los síntomas (aparición de FR), la edad al diagnóstico de ES y los patrones capilaroscópicos [83]. En nuestro estudio la edad al inicio de la clínica tuvo una media próxima a los 43 años tanto en pacientes con patrón activo (43.2 ± 16.5 años) como en pacientes con patrón lento (43.9 ± 15.4 años), aunque no alcanzó significación

estadística ($p = 0.7$). En cuanto a la edad al diagnóstico, fue discretamente inferior en el patrón activo (51.3 ± 2.63 años) respecto al patrón lento (53.11 ± 0.98 años) sin alcanzar significación estadística ($p = 0.8$).

El 95% de los pacientes con patrón activo cumplía los criterios de clasificación de la ACR frente a un 67% de los pacientes con patrón lento, hecho que puede justificarse por un mayor porcentaje de pacientes pertenecientes al subtipo ES Difusa, dado que todos los pacientes incluidos en el subtipo ES Difusa cumplen por definición el criterio mayor de la ACR (esclerosis proximal a metacarpo y metatarsfalángicas). En el subtipo con ES Limitada/sine también se ha observado esta correlación (dentro de este subgrupo el 90% de pacientes con patrón activo cumple criterios vs. el 62% de pacientes con patrón lento). Según el registro español de pacientes con Esclerosis Sistémica (RESCLE), el 79% de los pacientes dentro del subgrupo ES Limitada/sine cumplen los criterios de ACR [84]. En nuestro estudio el porcentaje de pacientes que los cumple en el subgrupo ES Limitada/sine es del 64%, aumentando hasta el 90% en aquellos dentro de este subgrupo que presentan patrón activo, lo que resulta un hallazgo destacable de cara a valorar su posible utilidad como criterio diagnóstico de la enfermedad.

En este sentido, en el año 2009 el grupo EUSTAR (EULAR Scleroderma Trial and Research group) propuso unos criterios diagnósticos de preesclerodermia y ES precoz. Considera tres criterios mayores: presencia de fenómeno de Raynaud (FR), positividad de autoanticuerpos característicos

(ANA, antitopoisomerasa, anticentrómero) y videocapilaroscopia característica de ES. Como criterios adicionales determina: calcinosis, dedos en salchicha, úlceras digitales, disfunción del esfínter esofágico inferior, telangiectasias y patrón en vidrio deslustrado en TCAR. Se propone el diagnóstico de Very Early Systemic Sclerosis si se cumplen los tres criterios mayores o dos mayores y uno adicional. Por tanto, la capilaroscopia podría adquirir una importancia diagnóstica, al disponer de la capacidad de identificar cambios estructurales precoces en la microcirculación de los pacientes que permite distinguir un FR primario de uno secundario [5].

En cuanto a la correlación de los patrones capilaroscópicos con los subtipos ES Difusa y Limitada/sine hemos observado una mayor prevalencia de patrón lento en el subtipo ES Limitada/sine (89.8% patrón lento vs. 10.1% patrón activo, $p < 0.001$). Sin embargo, no ha podido demostrarse un predominio de patrón activo en el subgrupo ESD (53% patrón lento vs. 46.8% patrón activo, $p < 0.001$), aunque sí un claro predominio de patrón activo en el subgrupo ES Difusa respecto al subgrupo ES Limitada/sine (46.8% presentan patrón activo en ESD frente a 10% de patrón activo en ES Limitada/sine, $p < 0,001$). Diversos autores habían descrito previamente esta asociación, una de las series más importantes, la del registro español de Esclerosis Sistémica, incluyó 916 pacientes evidenciando dentro del subgrupo ESD un claro predominio de patrón activo (59.5%) frente a patrón lento (38.2%), así como en ES Limitada un claro predominio de patrón lento (61.6%) frente a patrón activo (30.4%) [66]. Otras series han podido demostrar asociación entre el subgrupo ES Difusa y una mayor pérdida capilar, aunque sin clasificar los hallazgos

capilaroscópicos en patrones [64, 83, 85, 86, 87]. Finalmente, en 2003 Cutolo presentó una serie de 241 pacientes en que se aprecia una asociación entre ES Limitada y patrones Precoz y Activo, y entre ES Difusa y patrón Tardío. Cutolo de esta forma también vincula la pérdida capilar (patrón tardío) con la forma difusa de la enfermedad [83].

En cuanto a la relación entre los patrones capilaroscópicos y la afectación visceral, cabe destacar la relación con una mayor prevalencia de CRE. Destaca en este estudio una alta frecuencia de CRE en pacientes con patrón activo (17%) frente a tan sólo un 1% de CRE en pacientes con patrón lento. En el caso del subgrupo ES Limitada/sine, no se pudo demostrar estadísticamente la mayor prevalencia de CRE en patrón activo ($p = 0.27$), aunque sí destaca que el porcentaje es superior en estos pacientes (5.3% de pacientes con patrón activo desarrollaron CRE frente 1.2% de pacientes con patrón lento). Ninguno de los pacientes con ESD y patrón lento desarrolló CRE, por lo tanto podemos considerar la posibilidad de que la presencia de un patrón lento en un paciente con ESD sea un factor protector de desarrollo de CRE. Resultaría de enorme interés un estudio ampliado con mayor número de pacientes para demostrar su potencial como factor protector. Hasta el momento se han descrito diversos factores de riesgo de CRE: subtipo ESD con rápida progresión cutánea, antiRNA polimerasa III, antiU3RNP, negatividad de ACA, anemia de reciente aparición, afección cardíaca – principalmente derrame pericárdico e insuficiencia cardíaca congestiva – y fármacos (glucocorticoides, diuréticos y ciclosporina) [44]. Nuestro estudio añade a esta lista el patrón capilaroscópico activo.

A nivel de la correlación entre patrones capilaroscópicos y el resto de afecciones viscerales, se ha observado una mayor prevalencia de éstas en pacientes con patrón activo, aunque no se ha obtenido significación estadística en ninguno de ellas. Se ha apreciado una mayor frecuencia de afección esofágica (pacientes con patrón activo 65.9% frente a patrón lento 58.8%), afección pulmonar en forma de EPID (63.4% en patrón activo frente a 51.5% en patrón lento), HAP (31.7% en patrón activo frente a 19.6% en patrón lento) y afección cardíaca (63.4% en patrón activo frente a 59.3%). Se aprecia la misma tendencia en el análisis por subtipos cutáneos, aunque tampoco se ha obtenido significación estadística. Otros autores han demostrado que una mayor pérdida capilar (mayor extensión de áreas avasculares) se correlaciona con afecciones graves como la HAP o la presencia de enfermedad intersticial pulmonar [56, 84, 88, 89, 90] . El estudio llevado a cabo por Bredemeier *et al* en el 2002, demuestra una asociación entre la mayor extensión de áreas avasculares en el estudio capilaroscópico y la mayor severidad de la afección cutánea de la enfermedad, así como la presencia de enfermedad pulmonar activa demostrada por TCAR en forma de áreas en vidrio deslustrado en pacientes con evolución corta de la enfermedad (< 5 años). El citado estudio también demuestra una mayor prevalencia de dismotilidad esofágica en pacientes con la mayor extensión de áreas avasculares [88]. El estudio llevado a cabo por Corrado *et al* en 2010, demuestra que la capilaroscopia permite diferenciar formas idiopáticas de EPID de formas secundarias, así como permitir un diagnóstico temprano de la afectación intersticial pulmonar antes de que la clínica de enfermedad sistémica aparezca [91]. Otros autores han

podido demostrar asociación entre una mayor extensión de áreas avasculares y un riesgo incrementado de presentar HAP así como una mayor gravedad de esta [41]. Finalmente, un estudio reciente llevado a cabo por Smith *et al*, permite demostrar una asociación entre los hallazgos capilaroscópicos basales (clasificados en tres patrones de Cutolo) y el futuro desarrollo de enfermedad vascular severa o afectación pulmonar severa (categoría 2-4 de DSS de Medsger- tabla 7.6). De esta forma, el 13% de los pacientes con capilaroscopia normal, así como el 20% del patrón precoz, el 33% del patrón activo y el 63% del patrón tardío desarrollaron enfermedad vascular periférica. El desarrollo de afectación pulmonar severa (no diferencia entre HAP o EPID) también se relacionó con el patrón capilaroscópico basal (13% de pacientes con patrón normal, 40% de pacientes con patrón precoz, 48% de pacientes con patrón activo, 74% de pacientes con patrón tardío) [56, 89]. Otros estudios, como el de Sato *et al*, observan que una mayor pérdida capilar se relaciona con una mayor extensión de la afectación visceral, aunque no permite establecer correlación directa con el riesgo de HAP o EPID [85, 86].

En nuestro estudio se ha apreciado un mayor riesgo de desarrollo de úlceras digitales en aquellos pacientes con patrón activo (78% de los pacientes con patrón activo vs. 49% de pacientes con patrón lento, $p = 0.001$) considerando la serie global. Dentro del estudio por subtipos cutáneos se ha observado una prevalencia similar de úlceras digitales en ambos patrones en el subtipo ES Difusa sin llegar a alcanzar significación estadística (86.4% de los pacientes con PA frente a 84% de pacientes con PL, $p = 0,8$), y aunque dentro del subtipo ES Limitada/sine las diferencias son más importantes

(68.4% en pacientes con patrón activo frente a 43% en pacientes con patrón lento) tampoco llegan a alcanzar significación estadística ($p = 0.051$). En el estudio de Herrick *et al*/ se observó que la menor densidad capilar (presente en el patrón activo) se correlaciona con una mayor severidad de la isquemia digital y por tanto la aparición de úlceras y amputaciones digitales, también correlacionándolo positivamente con la positividad de ACA [87]. Posteriormente corroboró esta afirmación junto a Cutolo afirmando que las úlceras vasculares se asocian con el patrón tardío, caracterizado por áreas avasculares, que en nuestro estudio se equipararía al patrón activo [56]. En el 2009, Sebastiani *et al*/ desarrollaron una herramienta pronóstica para el desarrollo de úlceras vasculares. Se trata de la ecuación CSURI (Capillaroscopic Skin Ulcer Risk Index), descrita como $D \times M:N^2$, siendo D: diámetro máximo de los megacapilares, M: número de megacapilares, N: número total de capilares en fila distal. Utilizando un valor de CSURI > 2.94 como valor por encima del cual aumenta significativamente el riesgo de desarrollar úlceras digitales se obtiene un VPP de 73.3% y un VPN de 97.3%. El CSURI es una de las primeras herramientas cuantificadoras de la microangiopatía capaz de predecir el desarrollo de úlceras digitales, constituyendo un método rápido y sencillo de seguimiento de los pacientes afectados de ES [92]. Cabe destacar que dichas medidas tan sólo pueden realizarse con el uso de un videocapilaroscopio.

A nivel del estudio inmunológico, se ha podido establecer relación entre el patrón capilaroscópico y los dos autoanticuerpos fundamentales en el estudio de ES. Nuestro estudio ha podido establecer una correlación entre el patrón activo y la positividad de anticuerpos antitopoisomerasa (32% positividad en patrón activo frente a 14% en patrón lento, $p = 0.007$) así como entre el patrón lento y la positividad de ACA (48% positividad ACA en patrón lento frente a 23% en patrón activo, $p = 0.004$). Otros trabajos corroboran estas afirmaciones, como se objetiva en la serie de Simeón *et al* [66] en que el 65% de los pacientes ACA positivo presentan patrón lento y el 47.5% de los pacientes antitopoisomerasa positivo presentan patrón activo. El trabajo de Lucy Sato *et al* [85] y de Bredemeier *et al* [88] también ponen de manifiesto una correlación entre la mayor extensión avascular y la positividad de anticuerpos antitopoisomerasa. Hasta el momento, diversos estudios han correlacionado la positividad de ACA con la presencia de megacapilares, en nuestro estudio estas alteraciones se incluyen dentro del patrón lento y por tanto son también respaldadas por estudios previos. En estudio realizado mediante imágenes seriadas, llevado a cabo por Wong *et al* [89] sugirió que las áreas avasculares frecuentemente derivan de la rotura, extravasación y obliteración de capilares que previamente habían sufrido una dilatación progresiva. Por ello, Bredemeier propone que estas alteraciones ocurren de forma lenta en pacientes con ACA positivo, con megacapilares que presentan una vida media superior previa a su obstrucción o incluso persistiendo sin obliteración de forma indefinida. La presencia de anticuerpos antitopoisomerasa I podría condicionar una afectación vascular más precoz y severa, según este autor [88].

Estudio de supervivencia

La supervivencia global acumulada a los 5, 10 y 20 años fue de 97%, 94.2% y 81.8%. En la serie del registro español de ES (RESCLE) se obtuvieron supervivencias acumuladas a los 5, 10 y 20 años de 96%, 93% y 83%, cifras similares a las nuestras, aunque con supervivencias algo superiores [84]. Esto podría justificarse por el hecho que dicha serie incluyó 879 pacientes de los cuales el 85% fueron diagnosticados con posterioridad a 1990. Teniendo en cuenta que en la última década se ha intensificado el diagnóstico precoz de la enfermedad, la detección precoz de sus afecciones viscerales y los avances terapéuticos, se justifica una mayor mortalidad en nuestra serie dado que tan solo el 26% de pacientes fueron diagnosticados con posterioridad a 1990 (174 pacientes diagnosticados entre 1968 y 1990).

En cuanto a la implicación en la supervivencia de los patrones capilaroscópicos, en nuestra serie ha podido apreciarse una mayor mortalidad en pacientes con patrón activo (46% de mortalidad en patrón activo frente a 19% en patrón lento), sobre todo dentro del subtipo ESD, donde las cifras de mortalidad se duplican en los pacientes con patrón activo (55%) frente a la de los pacientes con patrón lento (24%). Simeón *et al.* ya habían demostrado un peor pronóstico en pacientes con patrón activo, observando cifras de mortalidad de 48% en patrón activo y 9% en patrón lento [34], aunque aquel estudio no pudo determinar que el patrón capilaroscópico fuese un factor pronóstico independiente de mortalidad.

En nuestro estudio, la supervivencia acumulada en los pacientes con patrón activo a los 5, 10 y 20 años fue de 82.8%, 80.1% y 66.4% respectivamente. En el reciente estudio de supervivencia de RESCLE la supervivencia acumulada en pacientes con patrón activo a los 5, 10 y 20 años fue de 93%, 90% y 81% [84]. Nuevamente estas diferencias se pueden atribuir al mayor número de pacientes de este estudio reclutados en las últimas dos décadas. En nuestra serie, la supervivencia acumulada en los pacientes con patrón lento, fue del 100% a los 5 años, 97.2% a los 10 años y 85.1% a los 20 años.

Definición de factores pronósticos independientes

Mediante el análisis univariante de regresión de Cox de la serie global, se ha determinado asociación de las variables “edad al inicio de la clínica \geq 65 años” (HR: 4.36), “edad al diagnóstico \geq 65 años” (HR: 1.82), “subtipo ES Difusa” (HR: 4.12), “patrón activo” (HR: 2.34), “diagnóstico de EPID” (HR: 3.72), “diagnóstico de HAP” (HR: 2.64), “desarrollo de CRE” (HR: 6.2) y “afección cardíaca” (HR: 2.53) con una menor supervivencia. Posteriormente, al realizar el estudio multivariante se han determinado cinco factores pronósticos independientes de mortalidad: “edad al diagnóstico \geq 65 años”, “subtipo ESD”, “diagnóstico de EPID”, “diagnóstico de HAP” y “desarrollo de CRE”. Los últimos cuatro han sido corroborados en el reciente estudio RESCLE como factores pronósticos independientes. En dicho estudio fue la “edad al inicio de la clínica \geq 65 años” y no la “edad al diagnóstico \geq 65 años” la variable que resultó factor pronóstico independiente.

Nuestro estudio no ha podido demostrar que el patrón activo sea un factor pronóstico independiente de mortalidad, probablemente debido al tamaño muestral. Aun así, aporta un dato que resulta de gran interés en la práctica clínica al evidenciar una relación entre el patrón activo y el desarrollo de CRE. Ya en el momento del diagnóstico la evidencia de cambios capilaroscópicos característicos de patrón activo podría poner en alerta al clínico frente al posible desarrollo de esta grave afección para la realización de controles periódicos de la función renal y evitando administrar fármacos que puedan precipitar el desarrollo de CRE (glucocorticoides, diuréticos, ciclosporina, sobre todo en aquellos pacientes que presenten otros factores de riesgo para el desarrollo de CRE (subtipo ES Difusa, rápida progresión de la afección cutánea, menos de cuatro años de evolución clínica, positividad de anti-ARN polimerasa III o negatividad de ACA). Por otro lado, destaca el hecho que en nuestro estudio no se ha observado ningún caso de CRE en aquellos pacientes dentro del subgrupo ES Difusa que presentaron patrón lento al diagnóstico, lo cual podría indicar que el patrón lento podría tener un papel protector en el desarrollo de esta entidad, aunque para ello se requerirían estudios más extensos.

Como ya se ha comentado, los factores pronósticos independientes de mortalidad que se han definido en esta cohorte de pacientes con ES en la que disponemos de estudio capilaroscópico han sido:

1) Subtipo ES Difusa (HR: 3.32): es un factor de mal pronóstico conocido en ES probablemente debido a su asociación con la afección visceral más frecuente y grave [25, 93, 94, 95]. Nuestro estudio ha podido corroborar esta afirmación. En el estudio de supervivencia de RESCLE, el HR de mortalidad en pacientes con ES Difusa fue de 4.05, muy similar a nuestro resultado. La supervivencia acumulada en aquel estudio fue de 91% a los 5 años, 86% a los 10 años y 64% a los 20 años. En nuestro estudio fue de 87.1% a los 5 años, 84.8% a los 10 años y 60.6% a los 20 años, discretamente inferior. Cabe destacar que en el estudio llevado a cabo por el grupo EUSTAR con una serie de 5860 pacientes, el subtipo ES Difusa no se pudo definir el subtipo ES Difusa como factor pronóstico independiente de mortalidad, aunque sí una afectación cutánea más extensa cuantificada según la escala de Rodnan (mRSS – modified Rodnan Skin Score) [31].

2) Edad al diagnóstico superior a 65 años (HR: 2.74): diversos estudios previos han documentado un peor pronóstico en pacientes diagnosticados a edades avanzadas [34, 94]. Cabe destacar que la última revisión de EULAR sobre causas y factores de riesgo de mortalidad, demuestra como factor pronóstico independiente de mortalidad la variable “edad al inicio de la clínica > 70 años” y no la edad al diagnóstico [31]. En la serie de 879 pacientes del estudio de supervivencia RESCLE ocurre lo mismo: la variable “edad al inicio de la clínica superior a 65 años” es también factor pronóstico independiente de mortalidad [84].

3) Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (HR: 2.72): En nuestra serie se ha definido la afectación pulmonar intersticial como factor pronóstico independiente de mortalidad, con una supervivencia del 95.2% a los 5 años, 90% a los 10 años y 73.9% a los 20 años, resultados muy similares a los de la serie de RESCLE (HR: 3.18, supervivencia de 94% a los 5 años, 90% a los 10 años y 75% a los 20 años). La restricción pulmonar se ha descrito como un factor de riesgo independiente en diversos estudios [30, 33, 93, 95, 96, 97, 98]. Otros estudios describen variables como la FVC <80%, presencia de disnea NYHA III ó IV ó descenso de >10% de DLCO como factores de mal pronóstico [31, 34].

4) Hipertensión Arterial Pulmonar (HR: 2.59): en nuestra serie esta entidad tiene un HR similar a la serie de la EULAR en que resultó de 2.018 [31]. La supervivencia acumulada a los 5, 10 y 20 años ha sido del 98%, 91.8% y 68.6% respectivamente. La serie RESCLE obtuvo resultados similares siendo de 95%, 87% y 66% a los 5, 10 y 20 años. En dicha serie la HR fue de 44. Otros estudios también han demostrado la presencia de HAP como factor pronóstico de mortalidad independiente [31, 96].

5) Crisis Renal Esclerodérmica (HR: 8.89): En nuestra serie, este es el factor de riesgo de mortalidad con el HR mayor. La supervivencia acumulada a los 5, 10 y 20 años fue de 44%, 33% y 22% respectivamente. Diversos estudios habían definido la CRE como factor de riesgo de mal pronóstico [34, 93]. Se obtuvieron resultados similares aunque con un pronóstico discretamente mejor

al de nuestra serie en el estudio de supervivencia de RESCLE, en el que la supervivencia acumulada fue de 56%, 49% y 29% a los 5, 10 y 20 años, y el HR de 6.45 [84]. En la serie de Joven et al. se definió como factor independiente de mal pronóstico la presencia de proteinuria, dado que no se analizó la variable CRE sino de forma separada las variables “proteinuria”, “HTA maligna” o “fallo renal rápidamente progresivo” [94].

6. CONCLUSIONES

1.- La Esclerosis Sistémica es una enfermedad que afecta predominantemente al sexo femenino (9 mujeres por cada hombre) y la mayoría de los casos inicia la clínica en la cuarta década de la vida, retrasándose el diagnóstico hasta la quinta década. Se aprecia mayor retraso diagnóstico en el subtipo ESL.

2.- La afección cutánea permite distinguir dos grupos de pacientes con características clínicas y pronósticas homogéneas: 1) ES Difusa: esclerosis proximal a codos y rodillas y 2) ES Limitada: esclerosis distal a codos y rodillas. El subgrupo *sine escleroderma* presenta características clínicas y pronósticas equiparables al subtipo ESL, sin presentar afección cutánea.

3.- El patrón capilaroscópico lento es más frecuente que el patrón activo. En pacientes con patrón lento es más frecuente el subtipo ES Limitada/sine y en pacientes con patrón activo es más frecuente el subtipo ES Difusa.

4.- Los pacientes con patrón activo cumplen en su inmensa mayoría los criterios diagnósticos del ACR, sin que ello pueda atribuirse a una mayor frecuencia de casos de ES Difusa.

5.- Es más frecuente el desarrollo de úlceras cutáneas en pacientes con patrón activo.

6.- El estudio inmunológico demuestra que es más frecuente la positividad de antitopoisomerasa-I en pacientes con patrón activo y la positividad de ACA en pacientes con patrón lento. En ningún caso se ha obtenido positividad de ambos anticuerpos en un mismo paciente.

7.- Se ha demostrado un mayor riesgo de desarrollo de CRE en aquellos pacientes con patrón activo.

8.- Se ha demostrado mayor mortalidad en pacientes con patrón activo que en aquellos con PL.

9.- Las variables: subtipo ESD, edad al diagnóstico ≥ 65 años, EPID, HAP, CRE son factores independientes de mal pronóstico.

7. TABLAS Y ANEXOS.

7.1. Cohorte de pacientes diagnosticados de ES

P. CAPILAROSCÓPICO	Lento	Activo	Normal	Total
<hr/>				
SUBTIPO ESCLERODERMIA				
Limitada	134	18	10	162
Difusa	25	22	1	48
Sine esclero	35	1	7	43
Pre-esclero	18	0	3	21
<hr/>				
TOTAL	212	41	21	274

7.2. Pacientes INCLUIDOS en el estudio:

P.CAPILAROSCÓPICO	Lento	Activo	Total
<hr/>			
SUBTIPO ES Limitada / Sine	169	19	188
Difusa	25	22	47
<hr/>			
TOTAL	194	41	235

7.3. Tablas estudio descriptivo:

DESCRIPTIVO GENERAL DE LA SERIE

SEXO (h:m)	24:211
Edad al inicio de clínica	43,836 ± 1.02 (IC 41,82 - 45,84)
al diagnóstico	52,778 ± 0.94 (IC 50,92 – 54,63)
Tiempo desde inicio a diagnóstico	104.95 ± 7.2
Criterios ACR	168 (71.49%)
Subtipos	
Limitada / Sine	167 (87%)
Sine esclerodermia	36 (15.32%)
Difusa	47 (15.3%)
Telangiectasias	173 (73.62%)
Úlceras	126 (53.62%)
Fenómeno de Raynaud	217 (92.34%)
Af. Osteomuscular	170 (72.34%)
Artralgias	145 (61.70%)
Artritis	38 (16.17%)
Miopatía inflamatoria	9 (3.8%)
Miopatía no inflamatoria	10 (4.26%)
Osteolisis	26 (11.06%)
Roces tendinosos	10 (4.26%)
Af. Digestiva	191 (81.28%)
Esofágica	141 (60%)
Gástrica	28 (11.91%)
GAVE	10 (4.25%)
Malabsorción	8 (3.2%)

Hepática	16 (6.81%)
CBP	13 (5.53%)
Af. Respiratoria	146 (62.13)
EPID	126 (53.62%)
HAP	51 (21.7%)
CVF<70%	55 (27.36%)
Af. Cardíaca	141 (60%)
Pericarditis	5 (2.13%)
Cardiopatía isquémica	53 (22.55%)
Alteración conducción	54 (22.98%)
Af. Renal	15 (6.38%)
CRE	9 (3.83%)
Capilaroscopia	
P. lento	194 (82.55%)
P. activo	41 (17.45%)
Autoinmunidad	
ANA	229 (97.45%)
ACA	99 (42.15%)
Antitopoisomerasa	37 (15.74%)
Neoplasias	19 (8.09%)
Éxitus	56 (23.83%)

H:M: hombre/mujer, ACR: American College of Rheumatology, GAVE: ectasia vascular antral gástrica, CBP: cirrosis biliar primaria, EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa, HAP: hipertensión arterial pulmonar, CVF: capacidad vital forzada, CRE: crisis renal esclerodérmica, ANA: anticuerpos antinucleares, ACA: anticuerpos anticentrómero.

ESTUDIO DESCRIPTIVO POR PATRÓN CAPILAROSCÓPICO

Características epidemiológicas	Patrón ACTIVO (n = 41)	Patrón LENTO (n = 212)
Sexo (H:M)	(4 : 37)	(22 : 190))
Subtipo Esclerodermia		
Difusa	22 (55%)	25 (13%)
Limitada/ Sine	19 (45%)	167 (87%)
Edad al inicio de la clínica (años)	43,26 (DE 2,62)	43,06 (DE 1,07)
Edad al diagnóstico (años)	51,33 (DE 2,63)	52,11 (0,98)
Retraso diagnóstico (meses)	96,9 (DE 21,5)	108,69 (DE 8,14)
Características clínico-biológicas		
Af. Vascular/cutánea		
F. Raynaud	32 (78%)	203 (95,8%)
Úlceras	32 (78%)	98 (46,2%)
Telangiectasias	33 (80,5%)	144 (67,9%)
Calcinosis	16 (39%)	44 (20,8%)
Af. Osteomuscular		
Artralgias	34 (82,9%)	141 (66,5%)
Artritis	29 (70,7%)	121 (57,1%)
Artritis	5 (12,2%)	33 (15,6%)
Miopatía no inflamatoria	1 (2,4%)	10 (4,7%)
Miopatía inflamatoria	2 (4,9%)	7 (3,3%)
Roces tendinosos	5 (12,2%)	5 (2,4%)
Osteolisis	14 (34,1%)	12 (5,7%)
Af. Digestiva		
Af. esofágica	36 (87,8%)	156 (73,6%)
Af. esofágica	27 (65,9%)	115 (54,2%)
Af. Gástrica	3 (7,3%)	26 (12,3%)

Af. Hepática	0 (0%)	17 (8%)
CBP	1 (2,4%)	13 (6,1%)
Af. Respiratoria		
EPID	25 (61%)	94 (44,3%)
HAP	12 (29,3%)	36 (17%)
CVF media	71,9%	82,68%
CVF<70%	14 (34,1%)	45 (21,2%)
Af. Cardíaca	26 (63,4%)	117 (55,2%)
Cardiopatía isquémica	11 (26,8%)	42 (19,8%)
Alteraciones conducción	10 (24,4%)	44 (20,8%)
Pericarditis	1 (2,4%)	4 (1,9%)
Af. Renal	8 (19,5%)	7 (3,3%)
CRE	7 (17,1%)	2 (0,9%)
Autoinmunidad		
ANA	41 (100%)	206 (97,2%)
ACA	9 (22%)	100 (47,2%)
Antitopoisomerasa-I	12 (29,3%)	27 (12,7%)
Neoplasias	2 (4,9%)	17 (8%)
Éxitus	19 (46,3%)	37 (17,5%)

H:M: hombre/mujer, ACR: American College of Rheumatology, GAVE: ectasia vascular antral gástrica, CBP: cirrosis biliar primaria, EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa, HAP: hipertensión arterial pulmonar, CVF: capacidad vital forzada, CRE: crisis renal esclerodérmica, ANA: anticuerpos antinucleares, ACA: anticuerpos anticentrómero.

ESTUDIO DESCRIPTIVO POR SUBTIPO DE ESCLERODERMIA

Características epidemiológicas	Subtipo DIFUSA	Subtipo LIMITADA/sine
Sexo (H:M)	6 : 41	18 : 170
Patrón capilaroscópico		
Lento	25 (53.2%)	169 (89.9%)
Activo	22 (46.8%)	19 (10.1%)
Edad inicio clínica (años)	40.45 (± 2.22)	44.68 (± 1.14)
Edad diagnóstico (años)	44.42 (± 2.22)	54.87 (± 0.98)
Retraso diagnóstico(meses)	47.68 (± 11.12)	122.2 (± 9.3)
Criterios ACR	47 (100%)	121 (64.4%)
Características		
Clínico-biológicas		
Af.vascular		
F.Raynaud	36 (76.6%)	181 (96.3%)
Úlceras	40 (85%)	86 (45.7%)
Telangiectasias	32 (68.1%)	141 (75%)
Calcinosis	13 (27.7%)	47 (25%)
Afectación osteomuscular	42 (87.5%)	42 (68%)
Artralgias	38 (79.2%)	121 (58.7%)
Artritis	12 (25%)	28 (13.59%)
Miopatía no inflamatoria	5 (10.4%)	5 (2.4%)
Miopatía inflamatoria	3 (6.3%)	6 (2.9%)
Roces tendinosos	8 (16.7%)	2 (0.9%)
Osteolisis	9 (18.8%)	17 (8.25%)
Afectación respiratoria	39 (83%)	107 (56.9%)
EPID	37 (78.7%)	89 (47.3%)

HAP	10 (21.3%)	41 (21.8%)
CVF media (%)	68.66 ± 3.31	82.68 ± 1.41
CVF <70%	21 (44.7%)	34 (18.1%)
Afectación cardíaca	27 (56.3%)	123 (59.7%)
Cardiopatía isquémica	10 (20.8%)	47 (22.8%)
Alts.conducción	10 (20.8%)	45 (21.8%)
Pericarditis	1 (2.1%)	5 (2.42%)
Afectación digestiva	43 (89.6%)	163 (79%)
Af. esofágica	32 (66.7%)	119 (57%)
Af. gástrica	4 (8.3%)	26 (12.6%)
Af. Hepática	0 (0%)	16 (7.7%)
CBP	0 (0%)	13 (6.3%)
Afectación renal	7 (14.6%)	8 (3.9%)
CRE	6 (12.5%)	3 (1.5%)
Neoplasias	4 (8.3%)	16 (7.8%)
Éxitus	18 (38.3%)	38 (20.2%)

H:M: hombre/mujer, ACR: American College of Rheumatology, GAVE: ectasia vascular antral gástrica, CBP: cirrosis biliar primaria, EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa, HAP: hipertensión arterial pulmonar, CVF: capacidad vital forzada, CRE: crisis renal esclerodérmica, ANA: anticuerpos antinucleares, ACA: anticuerpos anticentrómero.

7.4. TABLAS ESTUDIO DE ASOCIACIONES

Serie Global - Asociaciones clínico - capilaroscópicas

Serie global	LENTO	ACTIVO	P
SEXO			
Mujer	174(89.7%)	37(90.2%)	1
Hombre	20 (10.3%)	4 (9.8%)	
EDAD			
Al inicio clinica	43.06±1.07	43.26±2.63	0,79
Al diagnóstico	51.37±2.63	49.13±3.164	0.59
ACR			
Si	129 (66.5%)	39 (95.1%)	<0.001
No	65 (33.5%)	2 (4.9%)	
SUBTIPOS			
Difusa	25 (12.9%)	22 (53.7%)	<0.001
Limitada/Sine	169 (87.1%)	19 (46.3%)	
ESOFÁGICA			
Si	114 (58.8%)	27 (65.9%)	0.4
No	80 (41.2%)	14 (34.1%)	
EPID			
Si	100 (51.5%)	26 (63.4%)	0.16
No	94 (48.5%)	15 (36.6%)	
HAP			
Si	38 (19.6%)	13 (31.7%)	0.087
No	156 (80.4%)	28 (68.3%)	

CARDIACA			
Si	115 (59.3%)	26 (63.4%)	0.623
No	79 (40.7%)	15 (36.6%)	
CRE			
Si	2 (1%)	7 (17.1%)	<0.001
No	192 (99%)	34 (82.9%)	
DLCO<80%			
Si	86 (67.7%)	11 (64.7%)	0.80
No	41 (32.3%)	6 (35.3%)	
CBP			
Si	12 (6.2%)	1 (2.4%)	0.475
No	182 (93.8%)	40 (97.6%)	
ÚLCERAS			
Si	94 (48.5%)	32 (78%)	0.001
No	100 (51.5%)	9 (22%)	
ÉXITUS			
Si	37 (19.1%)	19 (46.3%)	<0.001
No	157 (80.9%)	22 (53.7%)	
ANTITOPISOMERASA			
Positivos	25 (13.7%)	12 (31.6%)	0.007
Negativos	158 (86.3%)	26 (68.4%)	
ANTICENTRÓMERO			
Positivos	90 (48.4%)	9 (23.1%)	0.004
Negativos	96 (51.6%)	30 (76.9%)	

EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa, HAP: hipertensión arterial pulmonar, CBP: cirrosis biliar primaria, DLCO: capacidad difusión monóxido de carbono.

Asociaciones clínico – capilaroscópicas por subtipos

Por subtipos	LENTO	ACTIVO	P
SEXO			
Difusa			
Mujer	22 (88%)	19 (86.4%)	1
Hombre	3 (12%)	3 (13.6%)	
Limit/Sine			
Mujer	152 (89.9%)	18 (94.7%)	
Hombre	17 (10.1%)	1 (5.3%)	
EDAD			
Inicio clinica			
Difusa	38.65±14.72	42.49±15.88	0.39
Limit/Sine	44.74±15.42	44.15±18.27	0.87
Diagnóstico			
Difusa	44.24±14.99	44.62±15.82	0.93
Limit/Sine	54.39±13.3	59.10±14.77	0.15
ACR			
Difusa			
Si	25 (100%)	22 (100%)	
No	0 (0%)	0 (0%)	NO VALID
Limit/Sine			
Si	104 (61.5%)	17 (89.5%)	0.016
No	65 (38.5%)	2 (10.5%)	
ESOFAGICA			
Difusa			
Si	17 (68%)	14 (63.6%)	0.753

No	8 (32%)	8 (36.4%)	
Limit/Sine			
Si	97 (57.4%)	13 (68.4%)	0.355
No	72 (42.6%)	6 (31.6%)	
EPID			
Difusa			
Si	21 (84%)	16 (72.7%)	0.48
No	4 (16%)	6 (27.3%)	
Limit/Sine			
Si	79 (46.7%)	10 (52.6%)	0.62
No	90 (53.3%)	9 (47.4%)	
HAP			
Difusa			
Si	4 (16%)	6 (27.3%)	0.48
No	21 (84%)	16 (72.7%)	
Limit/Sine			
Si	34 (20.1%)	7 (36.8%)	0.138
No	135 (79.9%)	12 (63.2%)	
CARDÍACA			
Difusa			
Si	13 (52%)	14 (63.6%)	0.42
No	12 (48%)	8 (36.4%)	
Limit/Sine			
Si	102 (60.4%)	12 (63.2%)	0.81
No	67 (39.6%)	7 (36.8%)	

CRE			
Difusa			
Si	0 (0%)	6 (27.3%)	0.007
No	25 (100%)	16 (72.7%)	
Limit/sine			
Si	2 (1.2%)	1 (5.3%)	0.275
No	167 (98.8%)	18 (94.7%)	

DLCO<80			
Difusa			
Si	12 (80%)	5 (62.5%)	0.621
No	3 (20%)	3 (37.5%)	
Limit/Sine			
Si	74 (66.1%)	6 (66.7%)	1
No	38 (33.9%)	3 (33.3%)	

CBP			
Difusa			
Si	0 (0%)	0 (0%)	
No	25 (100%)	22 (100%)	
Limit/Sine			
Si	12 (7.1%)	1 (5.3%)	1
No	157 (92.9%)	18 (94.7%)	

ÚLCERAS			
Difusa			
Si	21 (84%)	19 (86.4%)	0.82
No	4 (16%)	3 (13.6%)	

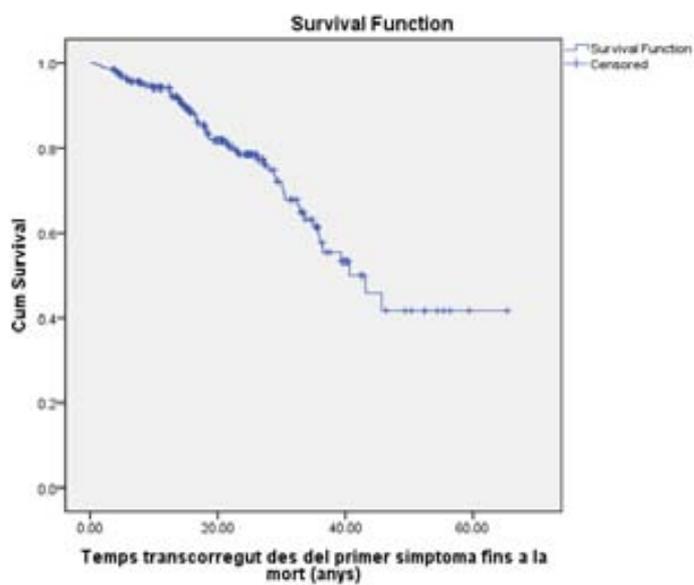
Limit/sine			
Si	73 (43.2%)	13 (68.4%)	0.051
No	96 (56.8%)	6 (31.6%)	
ÉXITUS			
Difusa			
Si	6 (24%)	12 (54.5%)	0.032
No	19 (76%)	10 (45.5%)	0.071
Limit/Sine			
Si	31 (18.3%)	7 (36.8%)	
No	138 (81.7%)	12 (63.2%)	
ANTITOPOISOMERASA			
Difusa			
Positivo	15 (62.5%)	9 (47.4%)	0.321
Negativo	9 (37.5%)	10 (52.6%)	
Limit/Sine			
Positivo	10 (6.3%)	3 (15.8%)	0.148
Negativo	149 (93.7%)	16 (84.2%)	
ANTICENTRÓMERO			
Difusa			
Positivo	0 (0%)	1 (4.5%)	0.478
Negativo	24 (100%)	21 (95.5%)	
Limit/Sine			
Positivo	90 (55.6%)	8 (47.1%)	0.503
Negativo	72 (44.4%)	9 (52.9%)	

ACR: American College of Rheumatology, CBP: cirrosis biliar primaria, EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa, HAP: hipertensión arterial pulmonar, CVF: capacidad vital forzada, CRE: crisis renal esclerodérmica, ANA: anticuerpos antinucleares, ACA: anticuerpos anticentrómero.

7.5 SUPERVIVENCIA: TABLAS DE VIDA / CURVAS DE SUPERVIVENCIA

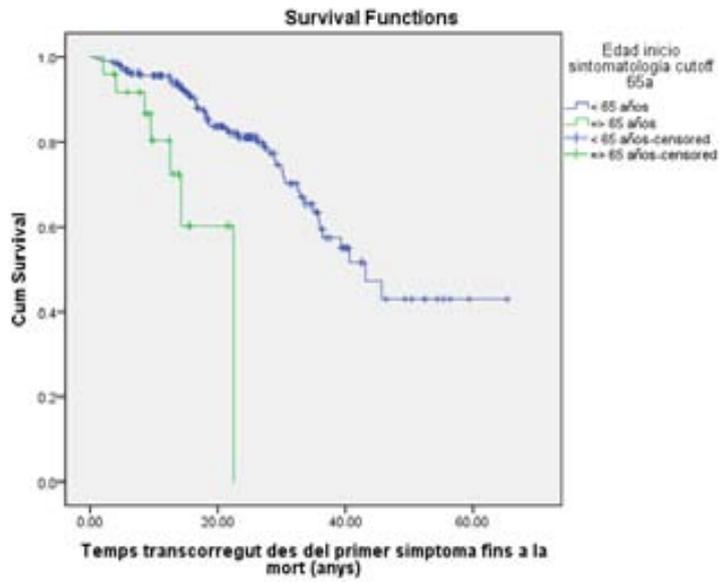
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LA SERIE GLOBAL

Supervivencia global



5 años	15 años	25 años	35 años
97% (7)	89.7% (21)	78.4% (37)	61.4% (49)

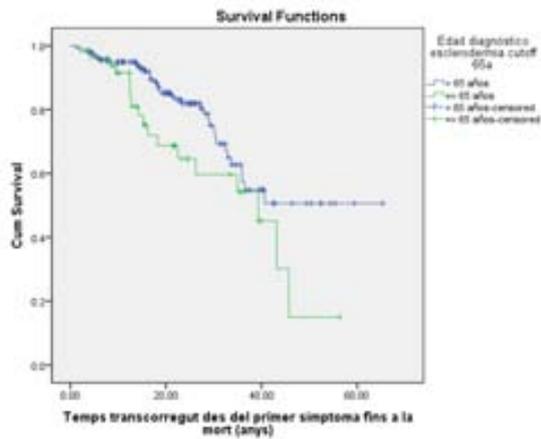
Supervivencia según edad al inicio de la clínica



$p < 0.001$

Edad inicio	5 años	15 años	25 años	35 años
< 65 años	97.6% (5)	92% (15)	81% (30)	63.5% (42)
≥ 65 años	91.6% (2)	60.3% (6)	0% (7)	0% (7)

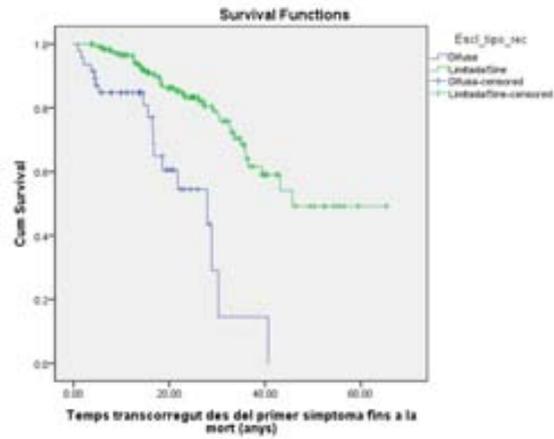
Supervivencia según edad al diagnóstico en la serie global



$p = 0.033$

Edad al diagnóstico	5 años	15 años	25 años	35 años
< 65 años	97.3% (5)	92.8% (12)	82% (24)	62.7% (34)
≥ 65 años	96% (2)	78.1% (9)	64.6% (13)	54.2% (15)

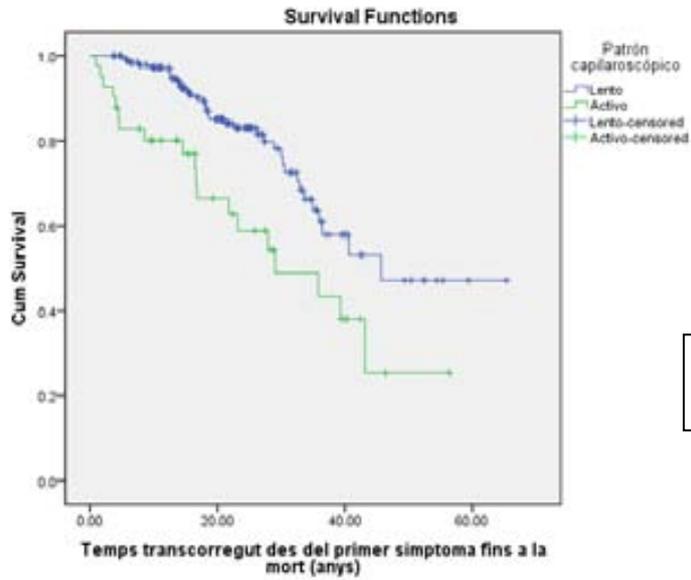
Supervivencia según subtipo cutáneo en la serie global



$p < 0.001$

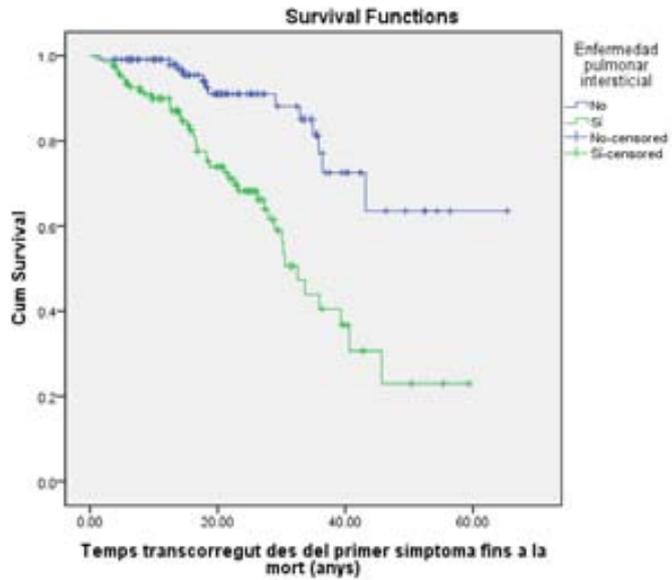
Subtipo	5 años	15 años	25 años	35 años
Difusa	87.1% (6)	80.9% (8)	54.4% (14)	14.5% (17)
Limitada	99.5% (1)	91.9% (13)	83.3% (23)	68.4% (32)

Supervivencia según patrón capilaroscópico en la serie global:



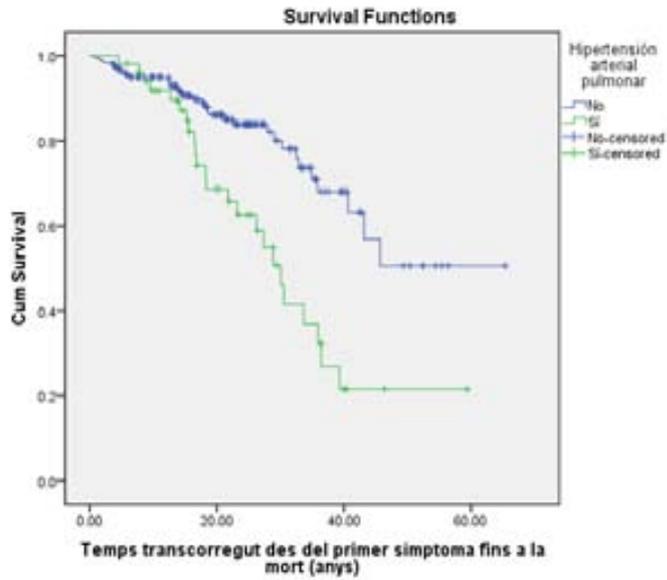
Patrón	5 años	15 años	25 años	35 años
Lento	100% (0)	92.5% (12)	83% (23)	63.7% (33)
Activo	82.8% (7)	76.9% (9)	58.8% (14)	48.9% (16)

Supervivencia según desarrollo de EPID en serie global



EPID	5 años	15 años	25 años	35 años
No	99.1% (1)	95.5% (4)	91% (7)	81.4% (10)
Si	95.2% (6)	84.8% (17)	68.2% (30)	43.9% (39)

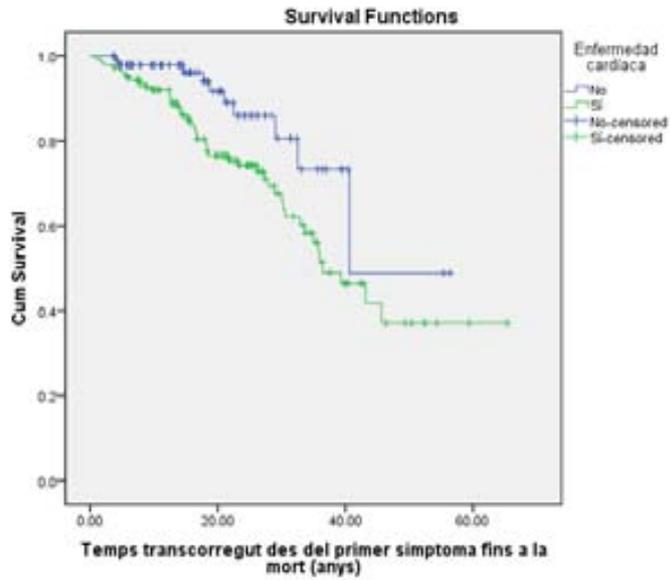
Supervivencia según desarrollo de HAP en la serie global



$p < 0.001$

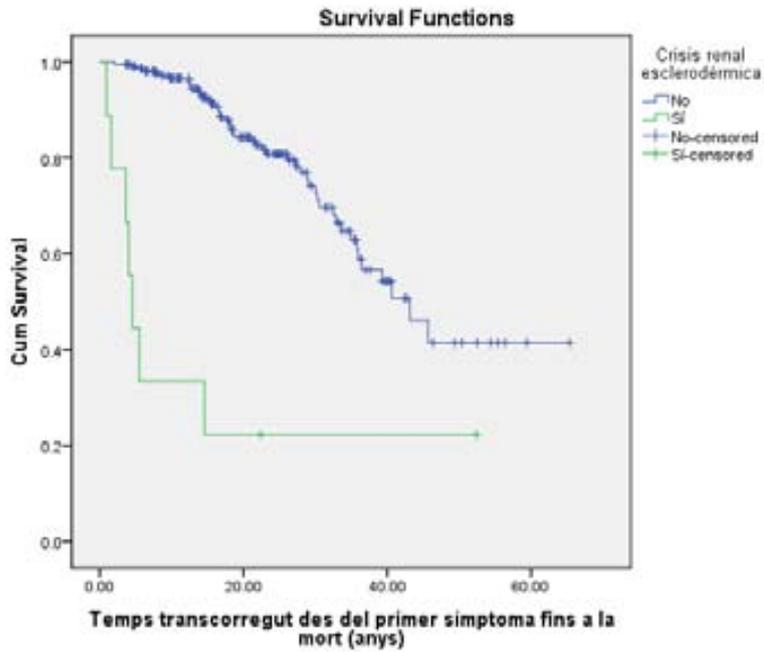
HAP	5 años	15 años	25 años	35 años
No	96.7% (6)	90.6% (15)	83.8% (22)	71% (28)
SI	98% (1)	87.1% (6)	62.5% (15)	36.9% (21)

Supervivencia según afección cardíaca en la serie global



Af. Cardíaca	5 años	15 años	25 años	35 años
No	97.8% (2)	96% (3)	85.9% (7)	73.2% (9)
SI	96.% (5)	86.1% (18)	74.2% (30)	56.1% (40)

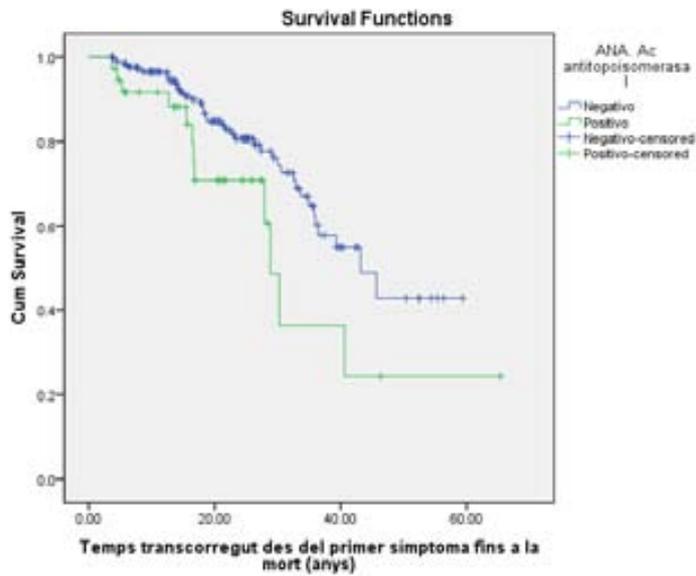
Supervivencia según desarrollo de CRE en la serie global



P < 0.001

CRE	5 años	15 años	25 años	35 años
No	99.1% (2)	92.6% (14)	80.8% (30)	64.8% (41)
Si	44.4% (5)	22.2% (7)	22.2% (7)	22.2% (7)

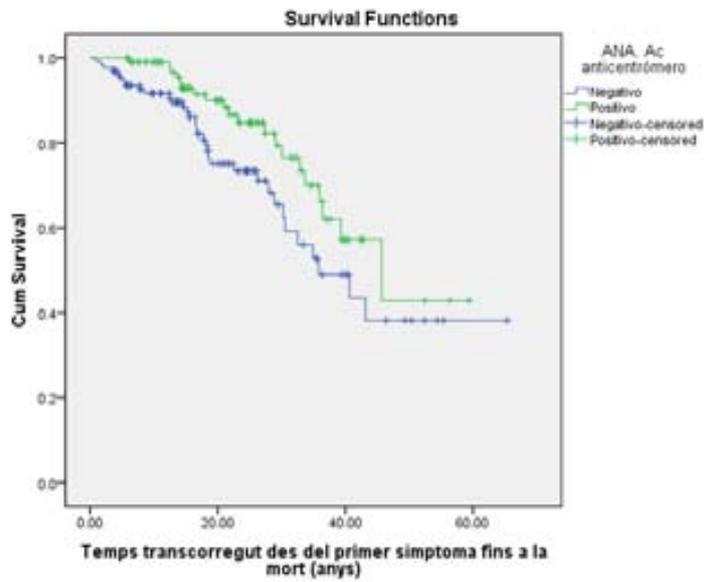
Supervivencia según positividad de antitopoisomerasa I en la serie global



P = 0.04

Antitopo I	5 años	15 años	25 años	35 años
Negativo	98.9% (2)	91.5% (13)	80.7% (25)	64.8% (34)
Positivo	94.5% (2)	88.3% (4)	70.8% (8)	36.4% (11)

Supervivencia según positividad de ACA en la serie global

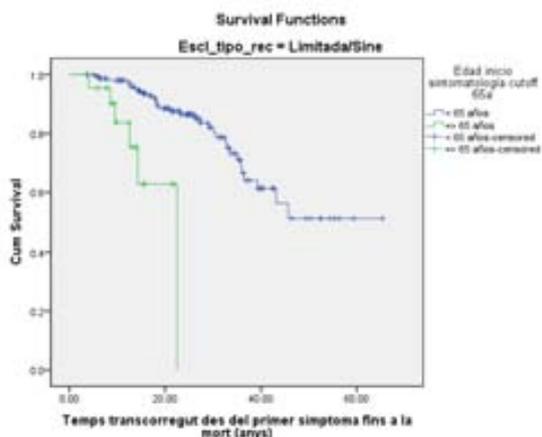


P = 0.05

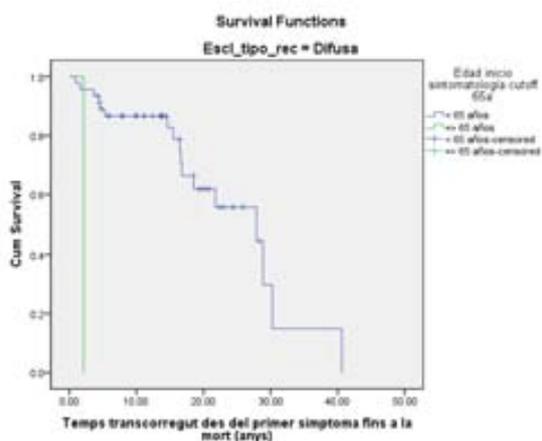
ACA	5 años	15 años	25 años	35 años
Negativo	95.2% (6)	88.4% (13)	73.4% (24)	52.8% (31)
Positivo	100% (0)	92.9% (6)	84.6% (11)	70% (16)

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA POR SUBTIPOS

Supervivencia según edad de inicio de los síntomas por subtipos:



Supervivencia según edad al inicio de síntomas en pacientes con subtipo ESL/sine



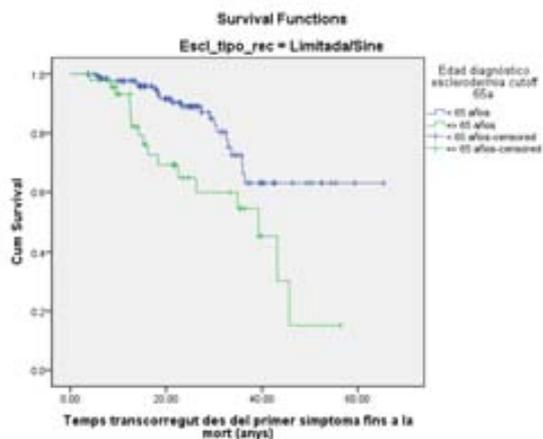
Supervivencia según edad al inicio de síntomas en pacientes con subtipo ESD

Subtipo	5 años	15 años	25 años	35 años
Limitada/sine				
Inicio < 65 años	100% (0)	94.5% (8)	86.5% (17)	71% (26)
Inicio ≥ 65 años	95.5% (1)	62.8% (5)	0% (6)	0% (6)
Difusa				
Inicio < 65 años	89% (5)	82.7% (7)	55.7% (13)	14.9% (17)
Inicio ≥ 65 años	0% (1)	0% (1)	0% (1)	0% (1)

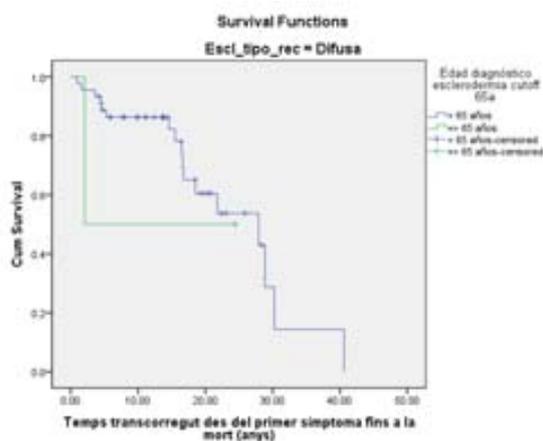
p < 0.001

p < 0.001

Supervivencia según edad al diagnóstico por subtipos:



Supervivencia según edad al diagnóstico en pacientes dentro de subtipo ES L/sine



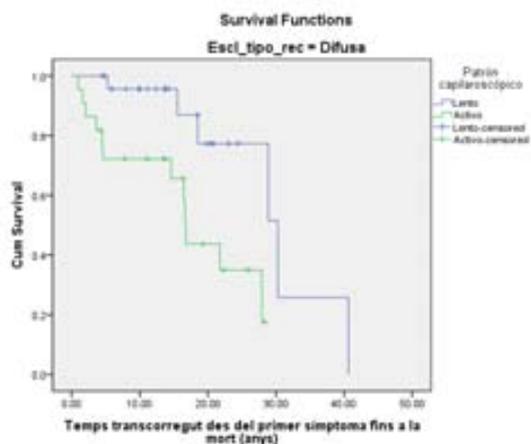
Supervivencia según edad al diagnóstico en pacientes dentro de subtipo ES Difusa

Subtipo	5 años	15 años	25 años	35 años
Limitada/sine				
Diagnóstico < 65 años	100% (0)	95.9% (5)	89% (11)	72.5% (18)
Diagnóstico ≥ 65 años	97.9% (1)	79.1% (8)	64.9% (12)	54.4% (14)
Difusa				
Diagnóstico < 65 años	89% (5)	82.2% (7)	53.7% (13)	14.3% (17)
Diagnóstico ≥ 65 años	50% (1)	50% (1)	0% (1)	0% (1)

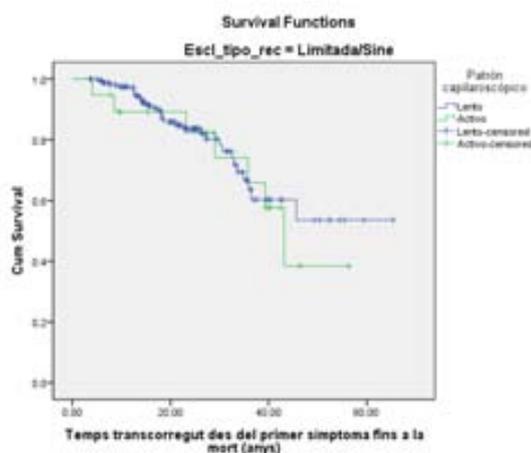
p < 0.001

p < 0.661

Supervivencia según patrón capilaroscópico por subtipos:



Supervivencia según patrón capilaroscópico en pacientes dentro de subtipo ES Difusa



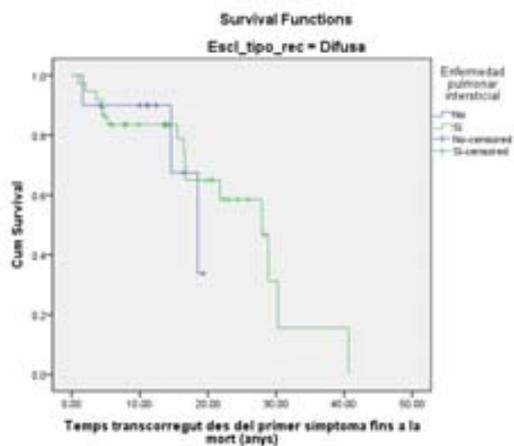
Supervivencia según patrón capilaroscópico en pacientes dentro del subtipo ES Limitada/sine

Subtipo	5 años	15 años	25 años	35 años
Difusa				
PL	100% (0)	87% (2)	77.3% (3)	0% (6)
PA	72% (6)	65.6% (7)	35% (11)	17.5% (12)
Limitada/sine				
PL	100% (0)	91.4% (12)	83.6% (20)	66.7% (28)
PA	94.7% (1)	89.2% (2)	82.3% (3)	65.8% (5)

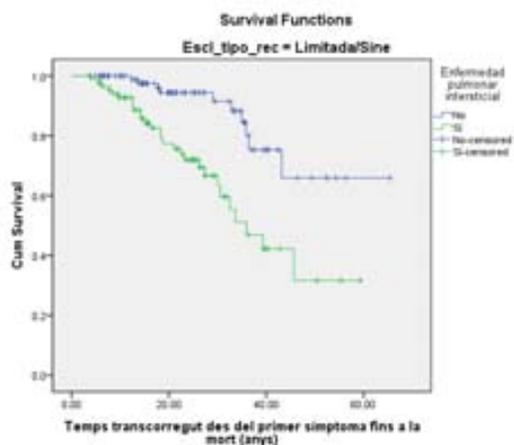
p= 0.005

p=0,67

Supervivencia según desarrollo de EPID por subtipos



Supervivencia según desarrollo de EPID en pacientes dentro de subtipo ES Difusa



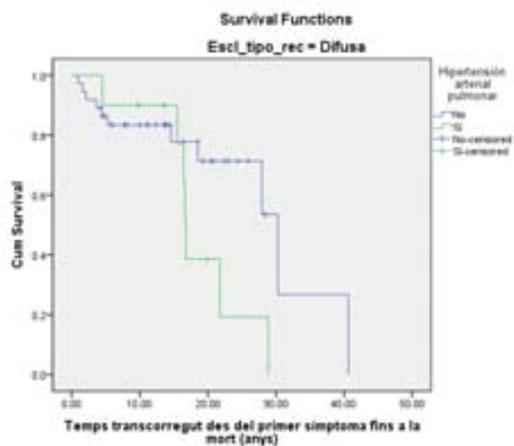
Supervivencia según desarrollo de EPID en pacientes dentro de subtipo ES Limitada/sine

Subtipo	5 años	15 años	25 años	35 años
Difusa				
EPID No	90% (1)	67.5% (2)	33.8% (3)	33.8% (3)
EPID Si	86.4% (5)	83.5% (6)	58.5% (11)	15.6% (14)
Limitada/sine				
EPID No	100% (0)	97.5% (2)	94.4% (4)	84.5% (7)
EPID Si	98.8% (1)	85.7% (11)	71.9% (19)	51.1% (25)

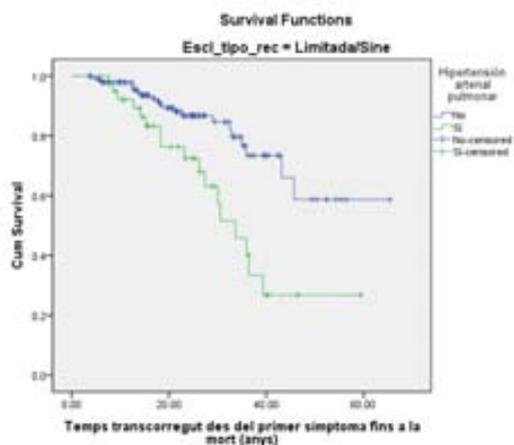
p= 0.567

P < 0.001

Supervivencia según desarrollo de HAP por subtipos:



Supervivencia según desarrollo de HAP en pacientes dentro de subtipo ES Difusa



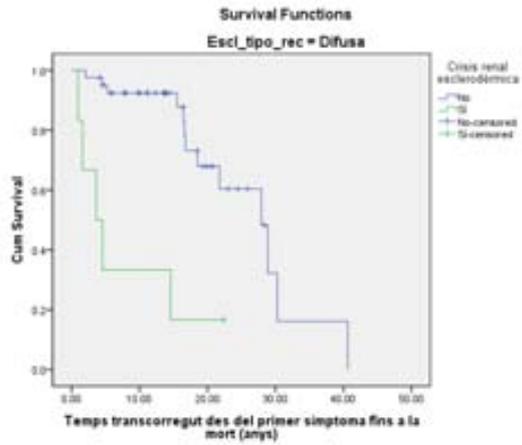
Supervivencia según desarrollo de HAP en pacientes dentro de subtipo ES Limitada/sine

Subtipo	5 años	15 años	25 años	35 años
Difusa				
HAP No	86.4% (5)	77.9% (7)	71.4% (8)	26.8% (10)
HAP Si	90% (1)	90% (1)	19.3% (6)	0% (7)
Limitada/sine				
HAP No	99.3% (1)	93.5% (8)	86.7% (14)	76.7% (18)
HAP Si	100% (0)	86.3% (5)	72.5% (9)	45.9% (14)

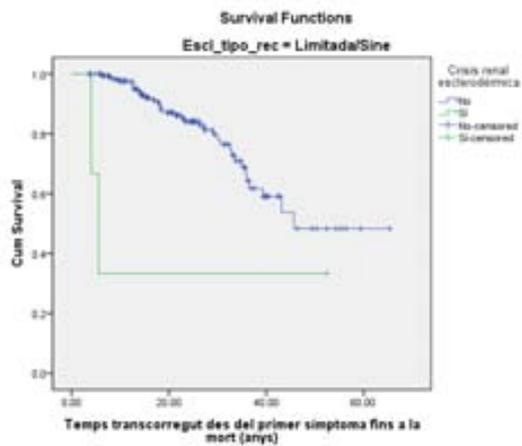
p= 0.084

P = 0.001

Supervivencia según desarrollo de CRE por subtipos



Supervivencia según desarrollo de CRE en pacientes dentro de subtipo ES Difusa



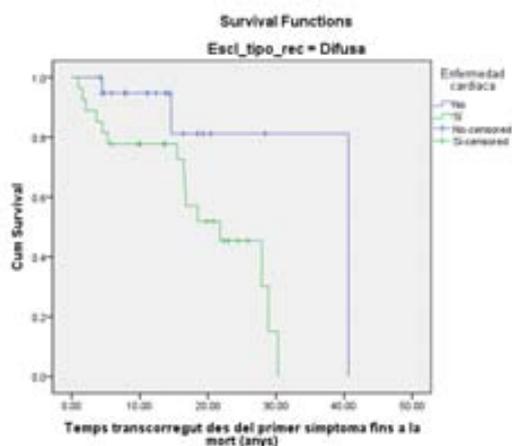
Supervivencia según desarrollo de CRE en pacientes dentro de subtipo ES Limitada/sine

Subtipo	5 años	15 años	25 años	35 años
Difusa				
CRE No	95.1% (2)	92.4% (3)	60.4% (9)	16.1% (12)
CRE Si	33.3% (4)	16.7% (5)	16.7% (5)	16.7% (5)
Limitada/sine				
CRE No	100% (0)	92.8% (11)	84.1% (21)	68.8% (30)
CRE Si	66.7% (1)	33.3% (2)	33.3% (2)	33.3% (2)

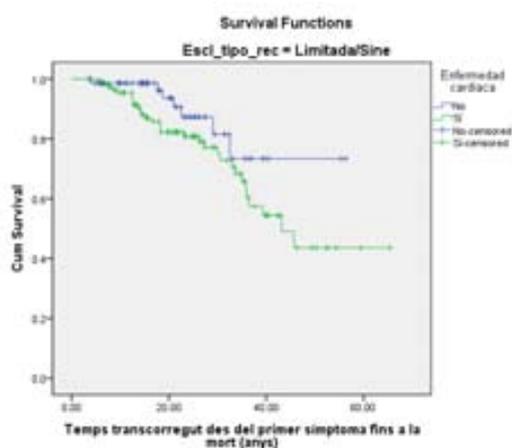
p < 0.001

P = 0.119

Supervivencia según afección cardíaca por subtipos:



Supervivencia según afección cardíaca en pacientes dentro de subtipo ES Difusa



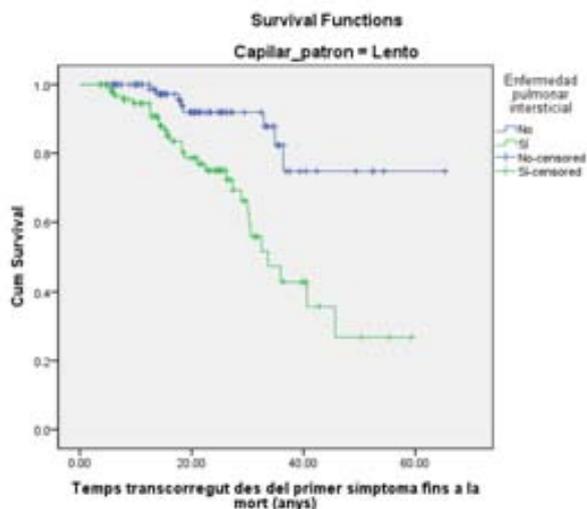
Supervivencia según afección cardíaca en pacientes dentro de subtipo ES Limitada/sine

Subtipo	5 años	15 años	25 años	35 años
Difusa				
Af. cardíaca No	94.7% (1)	81.2% (2)	81.2% (2)	81.2% (2)
Af. Cardíaca Si	81.5% (5)	77.8% (6)	45.4% (12)	0% (15)
Limitada/sine				
Af. cardíaca No	98.6% (1)	98.6% (1)	87.3% (5)	73.3% (7)
Af. cardíaca Si	100% (0)	88.1%(12)	80.8% (18)	65.8% (25)

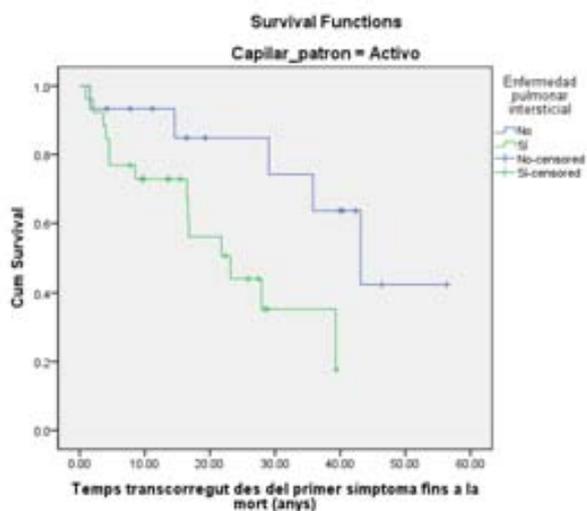
p =0.032

p = 0.088

Supervivencia en pacientes con EPID según patrón capilaroscópico



Supervivencia según desarrollo o no de EPID en pacientes con P. Lento



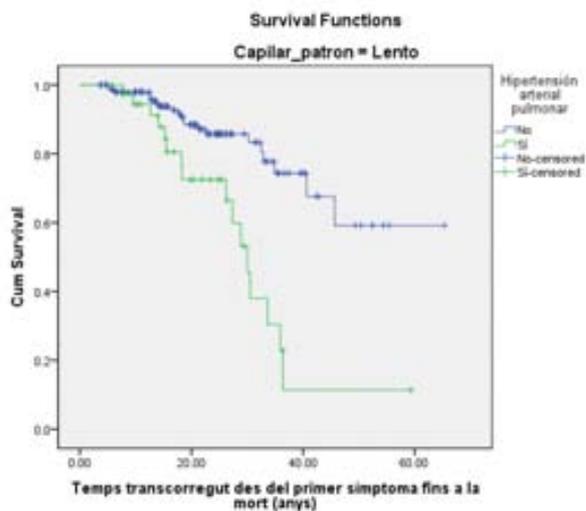
Supervivencia según desarrollo o no de EPID en pacientes con P. Activo

Patrón	5 años	15 años	25 años	35 años
Lento				
- EPID no	100% (0)	97.2% (2)	92% (5)	82.3% (7)
- EPID si	100% (0)	88% (10)	73% (18)	47.2% (26)
Activo				
- EPID no	93.3% (1)	84.8% (2)	74.2% (3)	63.6% (4)
- EPID si	76.9% (6)	72.9% (7)	44.1% (12)	17.7% (14)

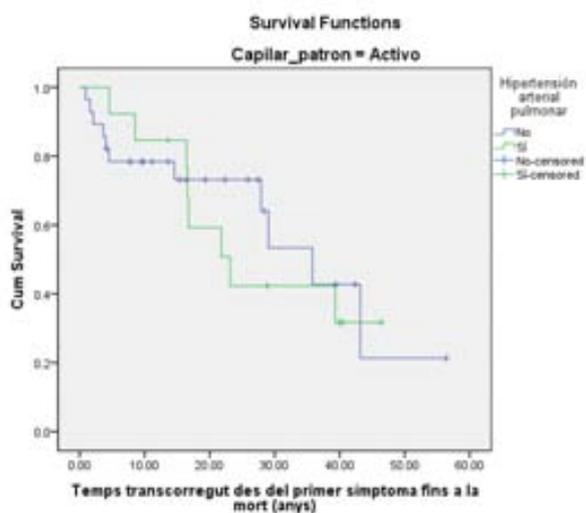
p <0.001

p =0.023

Supervivencia en pacientes con HAP según patrón capilaroscópico



Supervivencia según desarrollo o no de HAP en pacientes con P. Lento



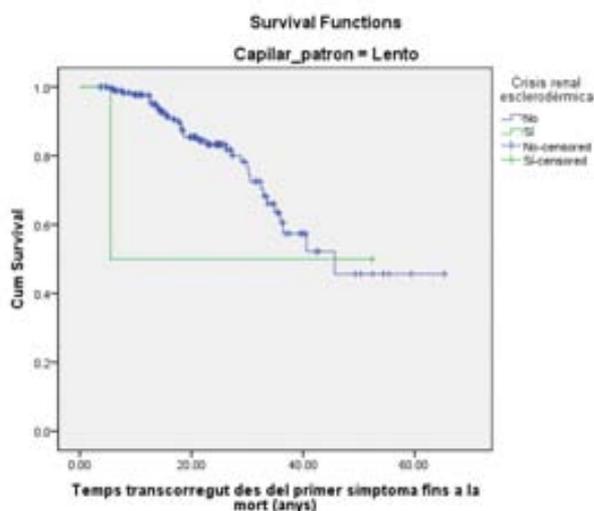
Supervivencia según desarrollo o no de HAP en pacientes con P. Activo

Patrón	5 años	15 años	25 años	35 años
Lento				
HAP no	100% (0)	93.7% (8)	85.8% (15)	74.4% (19)
HAP si	100% (0)	87.7% (4)	72.5% (8)	30.4% (14)
Activo				
HAP no	78.4% (6)	73.2% (7)	73.2% (7)	53.4% (9)
HAP si	92.3% (1)	84.6% (2)	42.3% (7)	42.3% (7)

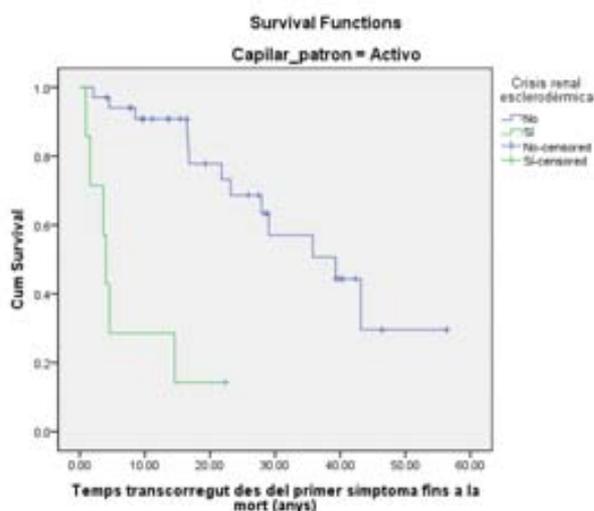
P<0.001

P=0.74

Supervivencia en pacientes con CRE según patrón capilaroscópico



Supervivencia según desarrollo o no de CRE en pacientes con P. Lento



Supervivencia según desarrollo o no de CRE en pacientes con P. Activo

Patrón	5 años	15 años	25 años	35 años
Lento				
CRE no	100% (0)	92.9% (11)	83.3% (22)	63.5% (32)
CRE si	100% (0)	50% (1)	50% (1)	50% (1)
Activo				
CRE no	94% (2)	90.8% (3)	68.7% (8)	57% (10)
CRE si	28.6% (5)	14.3% (6)	14.3% (6)	14.3% (6)

p=0.76

p<0.001

7.6. ESCALA DE SEVERIDAD DE MEDSGER

Órgano	0 (normal)	1 (leve)	2 (moderado)	3 (severo)	4 (terminal)
General	Normal	PP 5-9.9 kg Hto 33-36.9%	PP 10-14kg Hto 29-32.9%	PP 15-19.9kg Hto.25-28.9%	PP>20 kg Hto < 25%
Vasculopatía periférica	Normal	F Raynaud con necesidad de vasodilatadores	Úlceras puntiformes	Úlceras digitales	Necrosis digital
Cutáneo	TSS = 0	TSS= 1 – 14	TSS= 15 – 29	TSS= 30 -39	TSS > 40
Articular	FTP = 0-0.9	FTP = 1-1.9	FTP = 2-3.9	FTP = 4-4.9	FTP > 5
Muscular	No debilidad	Debilidad leve	Debilidad moderada	Debilidad severa	Debilidad severa, ayuda para deambulación
Gastrointestinal	Normal	Hipopersitaisis distal esofágica	Aperistalsis distal esofágica / sobrecrecimiento bacteriano entérico	Malabsorción / episodios pseudoobstrucción	Suplementación nutricional requerida
Pulmonar	Normal	DLCO 70 – 80% FVC 70 – 80% Crepitantes, fibrosis en radiología tórax	DLCO 50 – 69% FVC 50 – 69% HAP leve	DLCO < 50% FVC < 50% HAP moderada	Oxígeno necesario
Cardíaco	Normal	ECG alteraciones conducción FEVI 45 – 49%	Arritmia, crecimiento cavidades cardíacas FEVI 40-44%	FEVI < 40%	ICC
Renal	Normal	Cretinina sérica 1.3-1.6 mg/dL Proteínas orina 2+	Creatinina sérica 1.7-2.9 mg/dL Proteínas orina 3-4 +	Creatinina sérica > 3 mg/dL	Hemodiálisis

PP= pérdida ponderal; Hto. = hematocrito; TSS = Total Skin Thickness Score; FTP= distancia falange-palma en flexión (cm); DLCO = capacidad difusión CO; FVC = capacidad vital forzada; ECG = electrocardiograma; FEVI = fracción eyección ventrículo izquierdo; HAP = hipertensión arterial pulmonar; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva

8. REFERENCIAS

1: Klein-Weigel P, Opitz C, Riemekasten G. Systemic sclerosis – a systematic overview. Part 1 – Disease characteristics and classification, pathophysiologic concepts, and recommendations for diagnosis and surveillance. *Vasa* 2011;40 (1):6-19.

2: Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:239-254

3: Fonollosa-Pla V, Espinosa-Garriga G. Avances en esclerosis sistémica (esclerodermia). 1ª edición, 2009. Marge Médica Books.

4: LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr et al. Scleroderma (Systemic sclerosis): Classification, Subsets and Pathogenesis. Editorial. *Journal of Rheumatology* 1998; 15:2 pp: 202-205

5: M. Matucci-Cerinic, Allanore Y, Czirják L, Tyndall A, Müller-Ladner U, Denton C et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut

the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1377-1380.

6: Vonk MC, Van den Hoogen F, Van Riel PL, Valentini G. What does the clinician need to improve patient care in systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis* 2007;66:1129-1131.

7: Leroy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28:1573-6

8: Johnson SR, Feldman BM, Hawker GA. Classification criteria for systemic sclerosis subsets. *J Rheumatol* 2007 Sep; 34(9):1855-63

9 : Saladin TA, French AB, Zarafonitis CJD, Pollard HM. Esophageal motor abnormalities in scleroderma and related diseases. *Am J Dig Dis* 1966 ; 11 :522 – 535.

10 : Wells AU, Behr J, Silver R. Outcome measures in the lung. *Rheumatol* 2008; 47: v48-v50

11: Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatol* 2008; 47: v65-v67.

12: Antoniou KM, Wells AU. Scleroderma lung disease: evolving in understanding in light of newer studies. *Curr Op Rheum* 2008;20:686-691

13: Silver RM, Wells AU. Histopathology and bronchoalveolar lavage. *Rheumatology* 2008;47:v62-v64.

14: Wigley FM, Lima JA, Mayes M, [McLain D](#), [Chapin JL](#), [Ward-Able C](#). The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologist (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum* 2005 ;52:2125-132

15: Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088-093

16: Johnson SR, Swiston JR, Granton JT. Prognostic factors for survival in scleroderma associated pulmonary arterial hypertension. J Rheumatol 2008. Aug; 35(8):1584-90.

17: Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. QJMed 2007;100: 485-94

18: Penn H, Denton C. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal crisis. Curr Op Rheumatol 2008; 20:692-96

19: Fonollosa-Pla V, Espinosa G, Plasin Rodriguez MA. Avances en esclerosis sistémica (esclerodermia). Colección: Avances en enfermedades autoinmunes. Nefropatía esclerodérmica, capítulo 6 (p.105-116). Marge Medica Books.

20: Guillevin L, Bérezné A, Seror R, Teixeira L, Pourrat J, Mahr A, Hachulla E et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective study on 91 patients and 427 controls. Rheumatol. Doi:10.1093/rheumatology/ker271.

21: Hudson M. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis – Results from the international scleroderma renal crisis survey . In the Annual meeting of the American College of Rheumatology. Washington, dec 2012.

22: Fleming JN, Schwartz SM. The pathology of scleroderma vascular disease. Rheum Dis Clin N Am 2008; 34: 41-55

23: Steen V. The many faces of scleroderma. Rheum Dis Clin N Am 2008; 34: 1-15.

24: Reveille JD, Solomon DH, the American College of Rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. Arthritis Care Res 2003; 49:399-412

25 : Perera A, Fertig N, Lucas M, Rodriguez-Reina T, Hu P, Steen V et al. Clinical subsets, skin thickness progression rate and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase-I antibody. Arthritis & Rheumatism 2007; 56(8): 2740-2746.

26: Grassegger A, Pohla-Gubo G, Frauscher M, Hintner H. Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma): clues for clinical evaluation, prognosis and pathogenesis. *Wien Med Wochenschr* 2008; 158(1-2):19-28

27: Guiducci S, Pignone A, Mattucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. In: Clements PJ, Furst DE, editors. *Systemic sclerosis*. 2nd edition. Los Angeles (CA): Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp: 221-40.

28: Blann AD, Illingworth K, Jayson MI. Mechanism of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1993;20:1325-30.

29: Avouac J, Franssen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research group. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar; 70(3):476-81.

30: Matucci-Cerinic M, Steen V, Nash P, Hachulla E. The complexity of managing systemic sclerosis: screening and diagnosis. *Rheumatology* 2009; 48:iii8-iii13.

31: Tyndall AJ, Banert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira P. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1809-1815.

32: Ingegnoli F., Boracchi R., Gualtierotti R., Biganzoli E., Zeni S., Lubatti C., Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of autoantibodies and nail-fold capillaroscopy. *Rheumatology (2010) 49(4): 797-805*

33: Meyer O. Prognostic markers for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 73 (2006) 490-494.

34: Simeon C.P, Armadans L., Fonollosa V., Solans R., Selva A., Villar M., et al. Mortality and prognostic factors in spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2003; 42:71-75.

35: Joven BE, Almodovar R, Carmona L, Carreira PE. Survival, causes of death, and risk factors associated with mortality in Spanish systemic sclerosis patients: results from a single university hospital. *Semin Arthritis Rheum*, 2010 Feb; 39(4): 285-93.

36: Luggen M, Belhorn L, Evans T. The evolution of Raynaud's phenomenon : a longterm prospective study. J Rheumatol 1995; 22 :226-32.

37: Fleming JN, Nash RA, McCleod DO, Fiorentino DF, Shulman HM, Connolly MK, et al. Capillary regeneration in scleroderma; stem cell therapy reverses phenotype? PLoS ONE 2008; 3(1):e1452.

38: Shand L., Lund M., Nihtyanova S., Hoseini M., Silman A., Black C.M, Denton C. Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis. Arthritis & Rheumatism. Vol 56. No. 7. pp 2422-2431.

39: Perez-Bocanegra C., Solans Laqué R., Simeón Aznar C.P., Campillo M, Fonollosa Pla V, Vilardell Tarrés M. Age-related survival and clinical features in systemic sclerosis patients older or younger than 65 at diagnosis. Rheumatol (2010) March, 11. 49 (6): 1112-1117.

40: Ishigatsubo Y, Ihata A, Kobayashi H, Hama M, Kirino Y, Ueda A, et al. Therapeutic angiogenesis in patients with systemic sclerosis by autologous transplantation of bone-marrow-derived cells. *Mod Rheumatol* 2010 Jun; 20(3): 263-72.

41: Kowal- Bielecka O., Landewé R., Avouac J. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* online 19 Jan 2009

42: Sabnani I, Zucker MJ, Rosenstein ED, Baran DA, Arroyo LH, Tsang P, et al. A novel therapeutic approach to the treatment of scleroderma-associated pulmonary complications: safety and efficacy of combinations therapy with imatinib and cyclophosphamide. *Rheumatology* 2009;48:49-52

43: Antoniou KM, Wells AU. Scleroderma lung disease: evolving understanding in light of newer studies. *Curr Op Rheumatology* 2008, 20:686-691

44: Roda A, Simeón CP, Fonollosa V, Segarra A, Vilardell M. Características clínicas y pronóstico de los pacientes con crisis renal esclerodérmica. *Med Clin (Barc)* 2011; 137 (10): 431-434

45: Varga J, Korn JH. Pathogenesis: emphasis on human data. IN: Clements PJ, Furst DE, editors. Systemic sclerosis. 2nd edition. Los Angeles (CA): Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p 63-68.

46: D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. Am J Med 1969;46:428-40.

47: Brown GE, O'Leary PA. Skin capillaries in scleroderma. Arch Intern Med 1925; 36: 73-88.

48: Schachna K, Wigley FM. Targeting mediators of vascular injury in scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2002;14:686-93

49: Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. Lancet 2004;364:603-10.

50: Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, Cipriani P, Conforti M, Guiducci S et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis : increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages

and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res* 2002, 4:R11 (DOI: 10.1186/ar596).

51 : Ricciari V, Stefanantoni K, Vasile M, Macri V, Sciarra I, Iannace N, Alessandri C, Valesini G. Abnormal plasma levels of different angiogenic molecules are associated with different clinical manifestations in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2011 Mar-Apr;29(2 Suppl 65): S46-52.

52 : Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis – an association with dynamics and processes of angio- and vasculogenesis. *Microvasc Res*. 2010 Dec; 80(3):534-9.

53: Abraham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48: iii3-iii7.

54: Murray AK, Moore TL, Manning J, Taylor C, Griffiths M, Herrick A. Noninvasive imaging techniques in the assessment of scleroderma spectrum disorders. *Arthritis&Rheumatism*. Vol. 61. No 8. August 15, 2009. pp 1103-1111

55: Joyal F, Choquette D, Roussin A. Evaluation of the severity of systemic sclerosis by nailfold capillary microscopy in 112 patients. *Angiology* 1992;43:203-10.

56: Herrick AL, Cutolo M. Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 62, No.9, September 2010. pp 2595-2604. DOI 10.1002

57: Todolí Parra JA, Calabuig Alborch JR. Manual de capilaroscopia periungueal 2ª edición, 2009. Ed. Adalia.

58: Lambova S, Hermann W, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern at the toes of systemic sclerosis patients: does it "tell" more than those of fingers?. *J Clin Rheumatol*, 2011 Sep; 17(6): 311-4.

59: Correa MJ, Andrade LE, Kayser C. Comparison of laser Doppler imaging, fingertip lacticemy test, and nailfold capillaroscopy for assessment of digital microcirculation in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R157.

60: Cutolo M, Grassi W, Matucci M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis&Rheumatism*. Vol. 48. No. 11. November 2003, pp3023-3030.

61: Raynaud M. De l'asphyxie locale et de la gangrène des extrémités. Thèse de Médecine. Paris. Leclere ; 1862

62 : Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis Rheum* 1981;24:1159-65.

63: Marquet R, Vilardell M. Capilaroscopia. *Med Clin (Barc)* 1986;86:380-2

64 : De Angelis R, Grassi W, Cutolo M. A growing need for capillaroscopy in rheumatology. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 61. No 3., March 15, 2009. pp 405-410.

65: Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zahalkova L et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 58. No. 7. July 2008. pp 2174-2182.

66: Simeón CP, Fonollosa V., Espinosa G, Campillo M, Garcia J, Castillo MJ, Sanchez Roman J, Ortego N, et al. Registry of the spanish network for systemic sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Jun;41(6): 789-800.

67: Bongard O, Bounameaux H, Miescher PA, de Moerloose P. Association of anticardiolipin antibodies and abnormal nail-fold capillaroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4:142-4.

68: Zaric D, Worm AM, Stahl D, Clemmensen OJ. Capillary microscopy of the nailfold in psoriatic and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1981;10:249-52

69: Rossi D, Mansouri M, Baldovino S, Gennaro M, Naretto C, Alpa M, et al. Nailfold videocapillaroscopy in mixed cryoglobulinaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2245-9

70: Kakosy T, Nemeth L, Kiss G, Martin J, Lászlóffy M. Hand-arm vibration syndrome in foundry workers. *Orv Hetil* 2003;144:2129-35.

71: Swinton NW, Hall RJ, Baugh JH, Blake HA. Unilateral Raynaud's phenomenon caused by cervical-first rib anomalies. *Am J Med* 1970;48:404-7.

72: Franssen C, Wollersheim H, De Haan A, Thien T. The influence of different beta-blocking drugs on the peripheral circulation in Raynaud's phenomenon and in hypertension. *J Clin Pharmacol* 1992;32:652-9

73: De Angelis R, Silveri F, Bugatti L, Filosa G. Raynaud's phenomenon after combined adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chemotherapy* 2003;49:267-8.

74: Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud's phenomenon: a metaanalysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary disease. *Arch Inter Med* 1998;158:595-600.

75: Juanola X, Sirvent E, Reina D. Capilaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31 (9);514-20.

76: Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring de nailfold microvascular changes during de capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 2008; 67; 885-887.

77: Bukhari M, Hollis S, Moore T, Jayson MI. Quantitation of microcirculatory abnormalities in patients with primary Raynaud's Phenomenon and systemic sclerosis by video capillaroscopy. *Rheumatology* 2000;39:506-512.

78: Hofstee MA, Serné E, Roberts C, Hesselstrand R, Scheja A, Moore TL, et al. A multicentre study on the reliability of qualitative and quantitative nail-fold videocapillaroscopy assessment. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4): 749-55.

79: Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis. Diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Oct;6(10):578-87. Epub 2010 Aug 10.

80: Sulli A, Pizzorni C, Smith V, Zampogna G, Ravera F, Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Reum* 2001, Nov 29. doi: 10.1002/art.33463

81: Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Systemic sclerosis sine escleroderma: demographic, clinical and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000 Feb;43(2):444-51.

82: Knobel H, Vilardell M, Marquet R, Ordi J. La capilaroscopia del lecho ungueal en el fenómeno de Raynaud y en la esclerodermia. *Med Clin (Barc)* 1987;89:533-6.

83: Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Craviotto C, Basso M, Serio B, Sulli A. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43:719-726.

84: Simeón Aznar CP, Fonollosa V, Tolosa-Vilella C, Espinosa G, Campillo M, Ramos-Casals M et al. Registry of the spanish network for systemic sclerosis: survival, prognostic factors and causes of death. En revisión.

85: Sato L, Kayser C, Andrade L. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients. *Acta reumatol port.* 2009;34:219-227.

86: Simeon CP, Fonollosa V, Vilardell M, Armadans L, Lima J, Cuenca R, Solans R, Espinach J. Study of the capillary microscopy changes in scleroderma and their association with organ disease, clinical manifestations and disease progression. *Med Clin* 1991. Nov 2; 97(15); 561-4.

87: Herrick AL, Moore TL, Murray AK, Whibdy N, Manning JB, Bhushan M, Vail A. Nail-fold capillary abnormalities are associated with anti-centromere antibody an severity of digital ischaemia. *Rheumatol* (2010), 49(9): 1776-1782.

88: Bredemeier M, Machado R, Gatz K, Restelli VG, Paim Rohde LE, Furlan Pinotti AF, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *Journal of Rheumatol* 2004; 31:286-294.

89: Wong ML, Highton J, Palmer DG. Sequential nailfold capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Ann Rheum Dis* 1988;47:53-61

90: Hofstee HM, Vonk Noordegraaf AV, Voskuyl AE, Dijkmans PE, Postmus PE, Smulders YM, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68; 191-195.

91: Corrado A, Carpagnano GE, Gaudio A, Foschino-Barbaro M, Cantatore FP. Nailfold capillaroscopic findings in systemic sclerosis related lung fibrosis and in idiopathic lung fibrosis. *Joint Bone Spine* 77 (2010) 570 – 574.

92: Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, D'Amico R, Malagoli V, Giuggioli D, Ferri C. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis & Rheumatism*. Vol 61.No 5. May 15, 2009. pp 688-694.

93: Ioannidis J, Vlachoyiannopoulos P, Haidich A-B, Medsger TA, Lucas M, Michet CI et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *The American Journal of Medicine* (2005): 18, 2-10.

94: Joven B, Almodovar R, Carmona L, Carreira P. Survival, causes of death, and risk factors associated with mortality in spanish systemic sclerosis patients: results from a single university hospital. *Semin Arthritis Rheum*. Doi:10.1016/j.semarthrit.2009.06.002

95: Hashimoto A, Tejima S, Tono T, Suzuki M, Tanaka S, Matsui T, et al. Predictors of survival and causes of death in japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* First release July 15 2011; doi: 10.3899/jrheum.100298

96: Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka U, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754-763.

97: Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:592-598

98: Assassi S, Del Junco D, Sutter K, McNearney TA, Reveille JD, Karnavas A, et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 61. no 10. October 15, 2009. pp 1403-1411.