

ESCLEROSIS SISTÉMICA: SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS.

Tesis doctoral

Autora: Susana Oliveró Soldevila

Directores: Carmen Pilar Simeón Aznar

y Vicent Fonollosa Pla

Departamento de Medicina Interna.

Universidad Autónoma de Barcelona

Septiembre de 2013

<u>I.- INTRODUCCIÓN</u>	1
<u>1. GENERALIDADES</u>	2
1.1. Concepto.....	2
1.2. Reseña histórica.....	7
1.3. Clasificación.....	8
1.4. Epidemiología.....	9
1.4.1. Incidencia y prevalencia.....	9
1.4.2. Diferencias epidemiológicas por edad y sexo.....	10
1.4.3. Diferencias epidemiológicas por factores raciales.....	11
1.4.4. Diferencias epidemiológicas por factores genéticos.....	11
<u>2. MANIFESTACIONES CLÍNICO-PATOLÓGICAS</u>	13
2.1. Introducción.....	13
2.2. Fenómeno de Raynaud.....	13
2.3. Afección cutánea.....	14
2.4. Afección musculo-esquelética.....	16
2.5. Afección digestiva.....	18
2.6. Afección respiratoria.....	20
2.6.1. Hipertensión arterial pulmonar.....	20
2.6.2. Enfermedad pulmonar intersticial.....	23
2.7. Afección cardíaca.....	27
2.8. Afección renal.....	28
2.9. Afección neurológica.....	30
2.10. Afección endocrinológica.....	31
2.11. Síndrome de Sjögren.....	31

<u>3. CARACTERÍSTICAS INMUNO-SEROLÓGICAS</u>	32
3.1. Generalidades.....	32
3.2. Autoanticuerpos específicos de esclerodermia.....	33
3.2.1. Anticuerpos antinucleares (ANA). Patrones de inmunofluorescencia indirecta (IFI).....	33
3.2.2. Anticuerpos anticentrómero (ACA).....	34
3.2.3. Anticuerpos anti-Topoisomerasa I (Scl70).....	34
3.2.4. Otros anticuerpos antinucleares específicos de ES.....	35
3.2.5. Otros anticuerpos no antinucleares en ES.....	37
<u>4. CLASIFICACIÓN Y SUBTIPOS DE ESCLERODERMIA</u>	39
4.1. Diferentes propuestas de clasificación.....	39
4.2. Nuevas propuestas de clasificación.....	41
<u>5. SUPERVIVENCIA</u>	48
5.1. Supervivencia global.....	48
5.2. Supervivencia por subtipos cutáneos.....	49
5.3. Supervivencia por subtipos inmunológicos.....	49
5.4. Factores pronósticos.....	50
<u>II.- OBJETIVOS</u>	51
<u>III.- PACIENTES Y MÉTODOS</u>	53
<u>1. PACIENTES</u>	54
<u>2. MÉTODOS</u>	54
2.1. Protocolo de estudio.....	54
2.1.1. Historia clínica y exploración física.....	54

2.1.2. Fenómeno de Raynaud.....	54
2.1.3. Capilaroscopia.....	55
2.1.4. Afección cutánea.....	55
2.1.5. Afección osteomuscular.....	55
2.1.6. Afección digestiva.....	56
2.1.7. Afección respiratoria.....	57
2.1.8. Afección cardíaca.....	57
2.1.9. Afección renal.....	58
2.1.10. Otros.....	58
2.1.11. Determinaciones analíticas.....	58
2.2. Método estadístico.....	59
IV. RESULTADOS.....	65
1. <u>ESTUDIO DESCRIPTIVO CLÍNICO-BIOLÓGICO</u>	66
1.1. Características epidemiológicas de los pacientes.....	66
1.2. Características clínico-biológicas.....	66
1.2.1. Fenómeno de Raynaud.....	66
1.2.2. Capilaroscopia.....	66
1.2.3. Afección cutánea.....	67
1.2.4. Afección osteomuscular.....	67
1.2.5. Afección digestiva.....	67
1.2.6. Afección respiratoria.....	68
1.2.7. Afección cardíaca.....	68
1.2.8. Afección renal.....	69
1.2.9. Otras afecciones.....	69
1.2.10. Características analíticas e inmunológicas.....	69

2. <u>ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA. ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS</u>	71
2.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA SUPERVIVENCIA.....	71
2.1.1 Supervivencia global.....	71
2.1.2 Supervivencia según subgrupos cutáneos.....	71
2.1.3 Supervivencia según características demográficas, Clínicas y serológicas.....	72
2.2. ANALISIS MEDIANTE MODELOS DE REGRESIÓN DE COX.....	72
3. <u>DEFINICIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS INDEPENDIENTES</u>	73
4. <u>TABLAS</u>	74
<u>V. DISCUSIÓN</u>	86
1. <u>ESTUDIO DESCRIPTIVO CLÍNICO-BIOLÓGICO</u>	87
1.1. Características epidemiológicas de los pacientes.....	87
1.2. Características clínico-biológicas.....	89
1.2.1. Fenómeno de Raynaud.....	89
1.2.2. Alteraciones capilaroscópicas.....	89
1.2.3. Afección cutánea.....	89
1.2.4. Afección osteomuscular.....	90
1.2.5. Afección digestiva.....	90
1.2.6. Afección respiratoria.....	91
1.2.7. Afección cardíaca.....	91
1.2.8. Afección renal.....	92
1.2.9. Alteraciones analíticas e inmunológicas.....	92

2. <u>ESTUDIO DESCRIPTIVO DE SUPERVIVENCIA</u>	94
2.1. Supervivencia global.....	94
2.2. Supervivencia según grupos cutáneos.....	95
2.3. Supervivencia según esclerosis cutánea, afección visceral, Alteraciones inmunológicas y edad.....	96
3. <u>DEFINICIÓN DE LOS DIFERENTES FACTORES PRONÓSTICOS INDEPENDIENTES</u>	99
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	100
<u>VII. BIBLIOGRAFÍA</u>	102

I.- INTRODUCCIÓN.

1. GENERALIDADES.

1.1. CONCEPTO DE ESCLERODERMIA.

La esclerosis sistémica (esclerodermia) (ES) comprende un grupo muy heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por lesiones de esclerosis o endurecimiento cutáneo, pero que tienen una etiopatogenia y unas manifestaciones clínicas totalmente diferentes. Por lo tanto, en primer lugar, debemos realizar una clasificación simple que distinga la esclerodermia localizada, cuya manifestación principal y única en la mayoría de los casos es la esclerosis cutánea, de la ES, que se caracteriza además por la afección de órganos internos. Existen otras enfermedades que también pueden presentar cambios esclerodermiformes, entre ellas: algunas enfermedades endocrinológicas (diabetes mellitas o hipotiroidismo), la fibrosis sistémica neurogénica, la fascitis eosinofílica, la amiloidosis...(1).

La ES es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por alteraciones vasculares, inmunológicas y una acumulación excesiva de los componentes del tejido conectivo que provocan la esclerosis cutánea y la fibrosis de diferentes órganos, sobre todo: tubo digestivo, corazón, pulmón y riñón (2-7).

La etiología es desconocida y en su patogenia se han implicado diferentes mecanismos: trastornos de la síntesis de colágeno por una modulación aberrante en la función o selección de fibroblastos (8); anomalías inmunológicas (9-11); alteraciones vasculares (12-14) e influencias genéticas (15). Así pues, los componentes fibrótico, inmunológico y vascular se encuentran interrelacionados.

La lesión vascular y la activación endotelial son el primer motor, a partir del cual se suceden el resto de alteraciones (16). Las lesiones vasculares afectan, por lo general, a la microcirculación y a las arteriolas, en las que se observa una necrosis capilar con proliferación de la íntima arteriolar 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 (7,17,18,19). El sistema vascular también se afecta por un aumento de la capacidad vasoconstrictora, mediada por la endotelina-1, y la reducción de la vasodilatadora, secundaria a la disminución de óxido nítrico y del factor relajante dependiente del endotelio (20,21). Se podría decir que la enfermedad vascular en la ES se caracteriza por un desequilibrio entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores,

que se decanta hacia un fenotipo vasoespástico, al que acompaña una patología estructural de los vasos afectados. No se conocen los factores patogénicos que originan la lesión endotelial inicial, pero es posible que la alteración y activación prolongadas del endotelio, provocadas 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 (21,22). Además de estos mecanismos, también se han demostrado, en estudios experimentales, otros elementos con capacidad patogénica, como son: determinadas infecciones (citomegalovirus), linfocitos T citotóxicos, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y anticuerpos anti célula endotelial (21,22). Varios indicadores de activación y apoptosis de la célula endotelial, como la endotelina-1, moléculas de adhesión, la trombosmodulina y el factor de Willebrand (fvW) están aumentados en la ES. El fvW contribuye, además a la adhesión y agregación de las plaquetas y la formación de trombosis (20,22). Por microscopia electrónica se ha comprobado que la alteración más precoz es la presencia de grandes hendiduras entre las células endoteliales que permiten el paso del plasma al espacio extracelular (fase edematosa), con la consiguiente estimulación de los linfocitos y, tal vez, de los fibroblastos, y así llegar a la fase de fibrosis intersticial (fase fibrosa) (18, 23). Otras alteraciones microscópicas son la tumefacción y reduplicación de la membrana basal de las células endoteliales. La lesión endotelial induce la adhesión, agregación y posteriormente activación de las plaquetas y se liberan factores vasoconstrictores (tromboxano A₂, serotonina...) que lesionan, a su vez, el endotelio; aminas vasoactivas que aumentan la permeabilidad de la pared endotelial y productos con actividad mitogénica y quimiotáctica para los fibroblastos (factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGF, factor 4, TGF- β) y para las células miointimales (14,18,24). Este conjunto de procesos comporta la existencia de un número anormalmente elevado de fibroblastos y de una alteración de la función de los mismos. Ello condiciona un incremento excesivo en la producción de fibras de colágeno (I, III, V, VI y VII) (7,25-28) y de otras proteínas de la matriz extracelular como la fibronectina (29,33), glicosaminoglicanos (30,31) y proteoglicanos (32) implicadas en el mecanismo de la fibrosis tisular de la ES. También la disfunción del sistema de metaloproteasas (degradan la matriz extracelular) conlleva a una reducción de la degradación del colágeno llevando a la fibrosis. El progresivo aumento y cúmulo de colágeno y proteínas de la MEC en los distintos tejidos y órganos

alteran su estructura interna y, por tanto, producen una disfunción de los mismos. En la ES la fibrosis, tanto cutánea como visceral, es la característica más importante.

Respecto a las alteraciones inmunológicas, en la ES, se ha demostrado la presencia de una amplia variedad de anticuerpos, pero hasta el momento se desconoce el papel patogénico de los mismos (18,25).

En cuanto al desencadenante que pondría en marcha el proceso que llevaría a la fibrosis y desarrollo de la enfermedad, se cree en una interacción entre factores ambientales y determinados factores genéticos del individuo. Se han postulado diversos agentes ambientales como posibles desencadenantes de la ES, entre ellos las infecciones por citomegalovirus o retrovirus, la exposición a metales pesados, los solventes orgánicos o los pesticidas. Sin embargo, ninguno de estos factores ambientales se ha definido de forma contundente como el agente causal responsable del desarrollo de la ES (34). En cuanto a los factores genéticos, numerosas evidencias obtenidas en estudios familiares y poblacionales sugieren que éstos desempeñan un papel esencial en el desarrollo y la expresión clínica de la ES. Se ha observado un alto grado de agregación familiar para la ES, estimándose que el riesgo relativo de padecer la enfermedad es 15 veces mayor en hermanos de pacientes y 13 veces mayor en familiares de primer grado de pacientes con ES (35,36). Además, la concordancia para la presencia de autoanticuerpos específicos de ES en gemelos monocigóticos es extremadamente elevada, ya que puede llegar hasta el 90% (37). Así pues, por el momento, se considera que la presencia de casos de ES en la historia familiar es el mayor factor de riesgo conocido para esta enfermedad. Otro dato que resalta la importancia de los factores genéticos en la susceptibilidad a la ES es la diferencia que se observa en la prevalencia de la enfermedad dependiendo del grupo étnico (38). Por tanto, la identificación de factores genéticos asociados con esta enfermedad es fundamental; por un lado permitiría un mejor conocimiento de los procesos fisiopatológicos que dan lugar a la ES, y por otro, podría contribuir al establecimiento de nuevas herramientas clínicas definitorias del riesgo individual de enfermedad o de diagnóstico-pronóstico, así como el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

El espectro de la enfermedad es muy amplio y abarca desde las formas limitadas con alteraciones cutáneas restringidas a dedos y cara, hasta los casos con afección cutánea extensa (4). Esta diversidad de pacientes condiciona que la clasificación de la ES resulte difícil de realizar, de aquí las diferentes propuestas que han ido apareciendo a

lo largo de los años (39-42). En la actualidad, la clasificación de la ES, continúa siendo objeto de debate y es considerada como un proceso en evolución.

Por otra parte, las conclusiones del trabajo multicéntrico que se realizó en 1980 avalado por el ARC (Colegía Americano de Reumatología) (43) reveló unos resultados que permitieron formular unos criterios de clasificación simples y claros, con el propósito de homogeneizar los pacientes que se introducen en los estudios de investigación. La esclerosis cutánea proximal definida como la esclerosis cutánea en áreas proximales a las articulaciones metacarpofalángicas y/o metatarsfalángicas fue elegida como único criterio mayor con una alta sensibilidad (97%) y especificidad (91%), su presencia sería suficiente para etiquetar el cuadro de ES. La existencia de dos de las siguientes variables: esclerodactilia, cicatrices puntiformes en pulpejos de los dedos y fibrosis pulmonar bibasal radiológica también tendrían el mismo significado. En la práctica clínica estos criterios resultan restrictivos y en series recientes se incluyen enfermos con manifestaciones clínicas de ES pero que, sin embargo, no cumplen los criterios propuestos (18,44,45). LeRoy y Medsger propusieron después una nueva clasificación en 1988 (46) que permite reconocer pacientes afectos de una enfermedad heterogénea que pueden tener una patogenia, unas necesidades de tratamiento y un pronóstico diferentes.

El pronóstico de la enfermedad difiere enormemente dependiendo del subtipo clínico; por ello, aunque la mayoría de los enfermos presentan una supervivencia prolongada, también hay otros que experimentan un curso rápidamente progresivo y fatal (3,5,6,7,45). En los estudios que se han realizado sobre la supervivencia de los enfermos con ES ésta varía , según las series publicadas, entre el 34 y el 73% a los 5 años (3). La extensión de la esclerosis cutánea ha sido considerada como marcador pronóstico esencial, teniendo la afección cutánea extensa un peor pronóstico. Sin embargo, en los últimos años se han publicado estudios que aportan nuevos factores pronósticos clínicos (afección visceral) e inmunológicos que deben valorarse (47-54)

El diagnóstico preciso de la forma clínica de ES, el estadio evolutivo y la identificación de las afecciones orgánicas de cada paciente, así como el compromiso de éste para cumplir los controles periódicos necesarios, constituyen la primera fase del tratamiento de una enfermedad incurable pero no intratable. El tratamiento de la ES necesita además un equipo multidisciplinar que permita cuidar simultáneamente las afecciones orgánicas y la repercusión sociolaboral y psicológica de la enfermedad. Medidas de autoprotección frente al frío y los cambios de temperatura que

desencadenan episodios de fenómeno de Raynaud, fisioterapia sobre la afección dérmica y la prevención de contracturas, dejar de fumar y proporcionar apoyo psicológico cuando sea preciso son aspectos esenciales del tratamiento. La combinación de un tratamiento inmunomodulador “de fondo” que modifique la evolución de la enfermedad con el tratamiento de las afecciones orgánicas es la estrategia más adecuada. Los mayores avances se han producido en el tratamiento de las complicaciones vasculares. El tratamiento está dirigido individualmente para cada paciente, incluye el tratamiento de la afección vasculopática y fibrótica y las afecciones orgánicas. Recientemente el grupo EUSTAR (55) ha publicado unas recomendaciones basadas en la evidencia disponible hasta la actualidad. Corticoides a dosis bajas (inferiores a 10-15mg/día) pueden ser útiles en el el tratamiento de la afección cutánea y musculoesquelética en fases iniciales, sobre todo en la forma clínica difusa. El metotrexate también ha demostrado eficacia en las fases precoces de la forma clínica difusa (56). Para el fenómeno de Raynaud los bloqueadores del calcio (nifedipino) constituyen el tratamiento de elección inicial (5,7,57-59). El losartán ha demostrado disminuir la frecuencia e intensidad de los episodios. Los prostanoïdes intravenosos son eficaces para el tratamiento de las úlceras digitales y el bosentán (antagonista de los receptores de endotelina) ha demostrado disminuir la aparición de nuevas úlceras (60), siendo el tratamiento indicado en los pacientes sin respuesta a calcio antagonistas. No existen estudios concluyentes sobre el empleo de antiagregantes plaquetarios ni sobre la eficacia de la anticoagulación en las úlceras. Para la afección esofágica se utilizan los inhibidores de la bomba de protones para tratar los síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). No existen estudios sobre la eficacia de los fármacos procinéticos, pero se recomienda su uso en presencia de síntomas secundarios a dismotilidad esofágica. En caso de afección intestinal grave, el octreótide forma parte de las recomendaciones del tratamiento, así como antibioterapia en caso de sobrecrecimiento bacteriano (61). Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) son el tratamiento de elección para la crisis renal esclerodérmica, haciendo que ésta haya dejado de ser la principal causa de muerte en pacientes con ES; existen numerosos estudios no controlados que muestran su eficacia, pero no se dispone de ensayos clínicos aleatorios. No han demostrado eficacia en la prevención de la crisis renal. El tratamiento de la EPID es controvertido. Algunos trabajos recientes no han determinado la eficacia mantenida de la ciclofosfamida oral (62), ni administrada en pulson intravenosos, si bien expertos (55) avalan su utilización en situaciones de

afección extensa. El micofenolato es una alternativa que ha demostrado un resultado favorable en estudios no controlados, sin olvidar la n-acetilcisteína, de acuerdo con los resultados del estudio IFIGENIA (63). En caso de fibrosis extensa sin respuesta al tratamiento y con insuficiencia respiratoria grave, la opción terapéutica es el trasplante pulmonar. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una complicación muy grave que se trata según las recomendaciones establecidas (64); en fases iniciales se trata con fármacos orales (bosentán y otros antagonistas de los receptores de endotelina o/y sildenafil), utilizando los derivados de la prostaglandina (epoprostenol intravenoso, treprostinil subcutáneo o iloprost inhalado), si la situación clínica lo requiere. En cuanto a la afección cardíaca, cuando existen bloqueos o arritmias graves, el tratamiento indicado es la colocación de un marcapasos.

A pesar de todo, los avances, tanto en el terreno de la patogenia como en la terapéutica han sido considerables, pero todavía existen interrogantes difíciles de resolver por lo que se necesitan nuevos estudios que permitan un conocimiento más completo de la enfermedad.

1.2. RESEÑA HISTÓRICA.

La primera descripción de la enfermedad fue publicada en 1753 por Curzio (65) y traducida al inglés, en 1754, por Robert Watson (66). Se trataba de una joven de 17 años con características clínicas de la enfermedad pero con completa resolución del cuadro después de recibir tratamiento con pequeñas dosis de mercurio. Capusan (67), se cuestionó si el cuadro descrito por Curzio era una verdadera ES ya que la esclerosis cutánea se inició en el cuello extendiéndose posteriormente a cara, brazos y tronco, no presentó fenómeno de Raynaud y curó a los 11 meses. Por estos motivos concluyó que Curzio no había descrito una ES sino un escleredema de Buschke.

Durante el siglo XIX se describieron varios casos tanto de ES como de síndromes esclerodermiformes sin llegar a una clara diferenciación (68-70).

En 1878, se describió por primera vez la coexistencia de calcicosis y escleroderma (71); posteriormente, Thibierge y Weissenbach redescubrieron la asociación denominándola síndrome de Thibierge y Weissenbach (72).

La asociación de esclerodermia y vasoconstricción periférica de manos fue descrita por Raynaud (69) en 1865. Ball (73) introdujo el término de esclerodactilia para

definir las alteraciones cutáneas que presentaban en los dedos algunos pacientes con fenómeno de Raynaud.

En 1924, Matsui (74), describe la afección visceral en algunos pacientes con ES. Posteriormente, en la década de los 30, O'Leary, Nomland (75) y Sellei (76) distinguen la ES "con afección vascular" del resto de síndromes con induración cutánea. En 1945, Goetz (77), describe las particularidades histológicas viscerales de la ES e introduce el término de la esclerosis sistémica progresiva, todavía aceptado en la actualidad pero con tendencia a suprimir la nominación de progresiva.

A partir de la década de los 60, la problemática diagnóstica se centra en la definición de las diferentes formas clínicas de ES. En 1962, Tuffanelli y Winkelmann (78) comparan la forma difusa o generalizada ("ES sistémica") con la forma más frecuente llamada "acroesclerótica". Dos años más tarde, Winterbauer (79) define el síndrome CRST (*calcinosis, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly and telangiectasia*) y posteriormente se añade la afección esofágica convirtiéndose en el síndrome de CREST (80).

En 1980, tras un trabajo prospectivo de 10 años de duración el ACR publica los actuales criterios de clasificación para la ES (43) que como ya se ha indicado están, prácticamente desde su publicación, en permanente revisión.

1.3. CLASIFICACIÓN.

La ES es una enfermedad muy heterogénea, es por este motivo por el que la existencia de unos criterios de clasificación resultan imprescindibles para avanzar en la investigación y poder realizar estudios que incluyan pacientes con características similares que posteriormente nos permitan comparar los resultados. Se han realizado múltiples intentos de clasificación en subtipos con diferente expresión clínica, respuesta al tratamiento, morbilidad y pronóstico (85). Una buena identificación de los diferentes subtipos de ES nos puede ayudar a predecir la afección orgánica y la supervivencia dentro de cada subgrupo, a desarrollar programas de supervivencia adecuados, y elaborar guías de recomendaciones terapéuticas (298). (Ver más las diferentes propuestas de clasificación, punto 4).

1.4. EPIDEMIOLOGÍA.

La consecución por parte de la ACR (American College of Rheumatology) de los primeros criterios de clasificación de ES en 1980 (43) facilitó los estudios epidemiológicos posteriores, de tal manera que los estudios previos a la publicación de estos criterios (47,88) no pueden compararse con los realizados utilizando los criterios oficiales. En los últimos años, se ha cuestionado el seguir empleando los criterios del ACR, ya que más de un 20% de los enfermos con ES no los cumplen (89); por este motivo, en estudios epidemiológicos recientes, como el realizado en España por el grupo de trabajo liderado por González Gay (90), se utilizan los criterios propuestos por LeRoy y Medsger en 2001 (46), con los que se consiguen prevalencias e incidencias más altas que con los del ACR.

1.4.1. Incidencia y prevalencia.

Las cifras de incidencia y prevalencia de la ES han variado a lo largo de los años. Los primeros estudios epidemiológicos se realizaron en Estados Unidos. En la mayoría de estudios de los estudios efectuados entre 1950 y 1991 (91-93), se observa un aumento de la incidencia de la ES desde 1947 hasta 1973, y una estabilización a partir de esta fecha. Los estudios más importantes (92,93) observaron tasas de incidencia similares (18,7 nuevos casos por millón de habitantes y año en ambos grupos) para los periodos comprendidos entre 1973-1982 (92) y 1989-1991 (93). La tasa de incidencia más alta observada en los últimos estudios se debe, en parte, no sólo a la aplicabilidad de los criterios de clasificación del ACR, sino también a la utilización de bases de datos de pacientes, tanto hospitalizados como controlados en consultas externas, que han facilitado la realización de estudios epidemiológicos (94).

Además de los estudios de EEUU, se han realizado estudios en diferentes países europeos (95-98), en Australia (38,98) y en Japón (99). En la mayoría de países europeos, las tasas de incidencia son más bajas que las registradas en los estudios norteamericanos, pues se sitúan por debajo de cuatro nuevos casos por millón de habitantes y año. Sólo en los estudios realizados en Grecia (97) y en el noroeste de España (90), las tasas ascienden a 11 y 12 nuevos casos por millón y año, respectivamente, cuando se utilizan los criterios del ACR, y se incrementan hasta 23 nuevos casos por millón y año si se consideran los criterios de LeRoy y Medsger (46).

Las tasas de prevalencia están marcadamente influenciadas por dos factores: el diagnóstico más temprano y la mejoría de la supervivencia. Estos dos factores han experimentado cambios en las últimas tres décadas consiguiendo que el número de enfermos con ES controlados haya aumentado. Estos motivos justifican las diferencias que se observan en cuanto a la prevalencia de la enfermedad en los primeros estudios realizados entre finales de las décadas de los cuarenta y de los cincuenta (de cuatro a siete por millón) (88) y los realizados a partir de los años ochenta con prevalencias que se sitúan por encima de 50 pacientes por millón. Al igual que sucede con los estudios de incidencia, en EEUU las tasas de prevalencia son más elevadas que las observadas en los estudios europeos y japoneses (99). En los estudios europeos, sólo los realizados en Italia (100) y en el noroeste de España (90) presentan tasas de prevalencia del 339/10x5 y 277/10x5 debido a que utilizan como criterios diagnósticos los de LeRoy y Medsger (2,46), que son menos restrictivos que los criterios de clasificación de 1980.

Por tanto la prevalencia estimada de la ES varía entre siete casos por millón de habitantes hasta 489 casos por millón de habitantes (37). Si excluimos las series que estudian poblaciones muy específicas de áreas geográficas con alta susceptibilidad para la enfermedad (38,101) o de grupos raciales con una alta prevalencia de ES, como los indios choctaw de Norteamérica (102), la prevalencia se sitúa entonces entre 50-300 casos por millón de habitantes. Esta gran variabilidad se justifica por diferentes motivos. En primer lugar, la prevalencia de la ES varía dependiendo de factores genéticos como la raza o el lugar y el tiempo en que se ha realizado el estudio. En segundo, existen diferencias metodológicas entre los estudios. Por último, los criterios de clasificación y diagnóstico utilizados son distintos según la serie, lo que confiere una gran variabilidad en cuanto a la incidencia y a la prevalencia de la enfermedad (103-106).

1.4.2. Diferencias epidemiológicas por edad y sexo.

En todos los estudios hay un claro predominio del sexo femenino. Steen *et al.* (92) observaron que el predominio de las mujeres era más marcado en los grupos de población más jóvenes que en los de mayor edad (3,8:1 frente 2,4:1).

En los estudios epidemiológicos se observa que la incidencia de la ES aumenta con la edad. Así, en el estudio realizado por Steen *et al.* (92), las tasas más altas de ES se observaron en el grupo de mujeres de raza negra entre los 45 y los 54 años de edad y en

el grupo de mujeres de raza blanca entre los 55 y 64 años. El diagnóstico de la enfermedad en edades más tempranas en el grupo de mujeres de raza negra también lo observaron Mayes *et al* (93). Sin embargo, en el estudio realizado en Lugo, el grupo de mujeres con edades comprendidas entre los 45 y los 64 años era el que presentaba una incidencia más alta de ES (31 por millón y año) (90).

1.4.3. Diferencias epidemiológicas por factores raciales y étnicos

En diferentes estudios realizados en EEUU, se ha observado que, en la raza negra, la tasa de incidencia de la ES es más elevada que en la raza blanca. Además hay un claro predominio del subtipo difusa y, por lo tanto, la enfermedad (91-93,106) es más grave y se diagnostica a edades más tempranas que en la raza blanca.

La expresividad de los autoanticuerpos específicos de la ES también varía según las razas. Así, en varios estudios se ha observado un claro predominio de los anticuerpos anticentrómero (ACA) en la raza blanca: Laing *et al* (107). En cambio, las frecuencias de los antitopoisomerasa I (Scl-70) eran similares en los dos grupos raciales.

En determinadas poblaciones, como los thais en Australia (108) y los indios choctaw en Norteamérica (102), se ha observado una muy alta prevalencia del subtipo de ES difusa con porcentajes que se acercan al 100% de todos los casos con ES, en comparación con el grupo de población de raza blanca australiana o norteamericana, que presentan porcentajes de ES difusa alrededor del 30% (102).

Por tanto, podemos afirmar que los factores genéticos tienen un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad no sólo por conferir una diferente susceptibilidad a la misma, sino también por determinar una distinta expresividad clínica e inmunológica.

1.4.4. Diferencias epidemiológicas por factores genéticos.

No existe un claro patrón hereditario, pero sí se han descrito familias en las que hay varios casos afectados de ES, lo que indica que existe una tendencia a la agregación familiar (109). El riesgo relativo de desarrollar ES en los familiares de primer grado es de 10 a 15 veces superior, aunque el riesgo absoluto sea bajo (1,6 a 1,7%).

Los estudios realizados con gemelos son escasos en esta enfermedad. Feghali et al (110), en un estudio que incluye 34 parejas de gemelos uno de los cuales está afecto de ES, encontraron una tasa de concordancia del 4,7%.

También se ha observado una mayor susceptibilidad a presentar la enfermedad dependiendo de los genes del sistema HLA. Los resultados observados en los diversos estudios no son homogéneos y difieren dependiendo de la población estudiada. Así, los estudios efectuados en la población de raza caucásica demuestran que hay una mayor susceptibilidad en los sujetos con los haplotipos HLA-DR5 y HLA-DR3 (111-114), y en cambio, cuando se estudia la población japonesa, los haplotipos que confieren una mayor susceptibilidad son los HLA-DR1*1502 y HLA-DQB1*0601 (115).

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

2.1. INTRODUCCIÓN.

El inicio de la enfermedad es, en general, insidioso (116). La mayoría de enfermos refieren como primeros síntomas el fenómeno de Raynaud y el endurecimiento de la piel de los dedos. Rodnan (117) encontró que el 69% de sus pacientes se presentaban con estos síntomas. Aproximadamente el 30% de los pacientes refieren al inicio artralgias (118). En un escaso número de pacientes las manifestaciones viscerales son los síntomas de presentación (5). En ocasiones síntomas inespecíficos como astenia, pérdida de peso, rigidez y dolor músculo-esquelético preceden al resto de manifestaciones y son interpretados equívocamente como cuadros funcionales sin organicidad subyacente (119).

2.2. FENÓMENO DE RAYNAUD.

Presente en casi la totalidad de enfermos, el fenómeno de Raynaud (FR) suele ser la primera manifestación de la ES (más del 90% de los casos), lo que refuerza la hipótesis de que en la ES la vasculopatía es la primera y primordial alteración a partir de la cual se desencadena todo el proceso patológico restante (120). En la forma limitada de la enfermedad, el FR precede durante varios años (de 5 a 10 años) a la afección cutánea, mientras que en la forma difusa puede aparecer simultáneamente o incluso ser posterior a la aparición de la afectación cutánea (121). El FR consiste en la aparición de episodios vasoespásticos agudos e intermitentes que afectan las zonas acras del organismo, se acompañan de dolor y disestesias en el territorio afecto y se desencadenan principalmente por la exposición al frío o al estrés, aunque hay una gran variedad de estímulos que también pueden desencadenarlo (122). Semiológicamente, se observan tres fases consecutivas de cambio de coloración cutánea, que por orden de aparición son: la palidez, la cianosis y la rubeosis. No obstante, en ocasiones puede faltar una de ellas.

El 17% de la población presenta FR (123), pero sólo el 5% evolucionan hacia una enfermedad del tejido conjuntivo(124). La presencia de alteraciones en la capilaroscopia (81,125-132), ANA positivos (sobre todo anticuerpos anticentrómero)

(133-136) o el aumento de actividad plaquetaria (24,137,138) en un paciente con FR aislado se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar una ES.

El FR 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 un elevado porcentaje de casos, cercano al 50%, tanto en la forma limitada como en la difusa, puede tener graves consecuencias, ya que el reducido número de capilares y la disminución del flujo sanguíneo periférico causan una isquémica mística distal que se traduce, clínicamente, en forma de úlceras necróticas localizadas en el pulpejo de los dedos o sobre las prominencias de las estructuras óseas (139,140).

La lesión vascular morfológica puede demostrarse mediante la capilaroscopia del lecho ungueal. Es una exploración complementaria que es de ayuda en el diagnóstico precoz de la ES en pacientes que sólo presentan FR (132). El 90% de los enfermos con ES presentan alteraciones capilaroscópicas (141,142). Se han descrito dos patrones capilaroscópicos en la ES: uno es el llamado activo, caracterizado por la pérdida capilar (143) y el segundo es el patrón lento con megacapilares pero con escasa pérdida de capilares (143,144). Algunos autores han encontrado una correlación entre el patrón activo y las formas de ES con afección cutánea extensa y compromiso visceral grave (141,144,145); en cambio otros autores no han podido demostrar ninguna asociación estadísticamente significativa (146).

En algunos trabajos se han detectado ANA en un 40% de los pacientes con FR (133), dado este alto porcentaje estos autores no consideraban que la presencia de ANA en personas con FR implicase un mayor riesgo de evolucionar hacia una enfermedad del tejido conjuntivo (125). En cambio, la positividad de los anticuerpos anticentrómero (ACA) se considera de un alto valor predictivo en la mayoría de estudios prospectivos realizados (133-136,147).

2.3. AFECCIÓN CUTÁNEA.

La afección cutánea es la manifestación clínica principal (3). Evoluciona en tres fases histológicas y clínicas: la primera es la fase edematosa que se expresa en forma de edema no doloroso, bilateral, simétrico y se localiza sobre todo en manos, (“dedos en salchicha”) y en párpados (3-5,116). Los pacientes refieren rigidez matutina, artralgiyas y

en algunas ocasiones, parestesias por compresión del nervio mediano (síndrome del canal del túnel carpiano) (4). El aspecto edematoso de la primera fase, no es exclusivo de la ES, también puede presentarse en otras enfermedades del mismo grupo como la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), los síndromes de superposición, el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide (4). El edema se debe al depósito de glicosaminoglicanos hidrofílicos en la dermis (30) y a la alteración de la microvascularización con aumento de la permeabilidad de los vasos (148).

El tejido edematoso sufre una alteración paulatina a lo largo de semanas o meses y da lugar a una induración de la piel que afecta en primer lugar a dedos de manos y posteriormente a cara y cuello. La mayoría de los pacientes permanecen estables mientras que un pequeño grupo presentan una evolución progresiva con afección de brazos, tórax y abdomen (4,116). En esta fase la piel no puede “pellizcarse”, desaparecen los pliegues cutáneos, la induración de la facies da al paciente un aspecto inexpresivo con nariz afilada, limitación de la apertura bucal y aumento de los surcos peribucales. La afección de los dedos de las manos (esclerodactilia) produce contracturas que limitan sus movimientos. Los estudios histológicos demuestran engrosamiento de la epidermis con incremento de hidroxiprolina (149) debido al notable aumento de las fibras de colágeno en la dermis (150). También se observa hialinización y obliteración de los pequeños vasos. El examen con microscopio electrónico ha demostrado fibras de colágeno finas de 10-20 nm de diámetro (151,152) y filamentos idénticos a los que se encuentran en la piel embrionaria. Además de estas alteraciones del colágeno, también se ha evidenciado un infiltrado de células mononucleares en la dermis en casi el 50% de los pacientes (153). Las células predominantes en el infiltrado son linfocitos T “cooperadores”. El infiltrado se dispone alrededor de los capilares, entre las fibras de colágeno, apéndices cutáneos, nervios y adipositos. El grado de infiltrado linfocitario se correlaciona significativamente con la extensión y la progresión de la induración cutánea; a medida que aumenta la fibrosis, el infiltrado es menos intenso y predominan en él los fibroblastos y las células mesenquimales indiferenciadas (153-156).

En la última fase de la enfermedad, la epidermis se atrofia y la dermis se reblandece con lo que la piel adquiere una textura similar a la normal, en ocasiones interpretado como una fase de mejoría (4,157).

Otra manifestación cutánea que en ocasiones precede a la induración es la alteración en la pigmentación cutánea. Se puede observar tanto hiper como

hipopigmentación de forma local o generalizada. También es característica la aparición de telangiectasias en cara y manos, y, en raras ocasiones, en órganos internos dando lugar a hemorragias vesicales, digestivas y bronquiales (158-160).

Las ulceraciones son frecuentes; pueden producirse por diferentes mecanismos: úlceras isquémicas secundarias a FR que se localizan en los pulpejos de los dedos dejando cicatrices puntiformes en “mordedura de rata”, ulceraciones dolorosas que aparecen en relación con mínimos traumatismos en la piel que recubre las prominencias óseas y úlceras vasculíticas debidas a otras vasculopatías asociadas (livedo reticularis, endarteritis obliterante, poliarteritis nodosa) que se localizan sobre todo en extremidades inferiores (18,59,161).

Las calcificaciones subcutáneas son otras de las características frecuentes; se localizan en los dedos (cara volar), áreas de extensión de antebrazo, olécranon y región prepatelar; su tamaño es variable, y pueden exteriorizarse por ulceración de la piel que las recubre (3,5,18,59).

Las uñas pueden presentar diferentes alteraciones tales como: atrofia, fisuras, vesículas, pérdida de la lúnula, onicorrexia, onicolisis y onicogriposis (5-7).

Respecto a la evolución de la afección cutánea, la mayoría de enfermos presentan una evolución lentamente progresiva; las formas con afección cutánea difusa presentan evolución rápida con un pico máximo a los tres años del inicio (6); por el contrario las formas limitadas tienen un curso muy lento casi imperceptible de año en año.

Hasta la actualidad la piel continúa siendo el órgano diana de la ES; el grado de afección cutánea se utiliza como factor pronóstico y clasificador en la mayoría de estudios que se han realizado en los últimos años.

2.4. AFECCIÓN MÚSCULO-ESQUELÉTICA.

Aproximadamente el 30% de los pacientes presentan manifestaciones osteoarticulares como primer síntoma de ES (162). Si consideramos la frecuencia de manifestaciones músculo-esqueléticas a lo largo de toda la enfermedad el tanto por ciento aumenta hasta el 50% ó 97% según las series (162-168). Los síntomas más frecuentes son la rigidez matutina y las poliartalgias. La movilidad articular se encuentra limitada por la fibrosis cutánea. Las poliartrosis simétrica es poco frecuente, afecta sobre todo a dedos y rodillas (5). La artropatía erosiva se presenta en el 29% de

los casos (4,163,164) y afecta predominantemente a interfalángicas distales y proximales.

Los tendones también se encuentran afectados por la inflamación y la fibrosis; a la exploración se pueden evidenciar roces tendinosos (4). Los roces tendinosos aparecen más frecuentemente en los pacientes con ES difusa. Algunos estudios señalan que la existencia de roces tendinosos es un marcador de agresividad de la enfermedad y aumenta el riesgo de desarrollar afección visceral (173).

La mayoría de anomalías radiológicas se limitan a dedos y muñecas. Las alteraciones más frecuentes son: disminución del espacio articular, erosiones óseas, osteoporosis yuxtaarticular, lisis de estiloides radial y ulnar, subluxaciones, anquilosis de muñeca, engrosamiento de tejidos blandos, osteopenia, osteolisis y reabsorción de falanges distales y de los cóndilos mandibulares (4,18,59,163,165,166,174). Un signo específico de ES es el aumento de la membrana periodontal que se visualiza radiológicamente como un área transparente entre el diente y el hueso maxilar (3,18,59,166).

El estudio del líquido sinovial demuestra un líquido con menos de 2.000 células/microlitro con predominio de mononucleares.

En el examen histológico de la sinovial se observan infiltrados linfoplasmocitarios focales o perivasculares; ultraestructuralmente, se visualiza obliteración de la microvascularización por infiltrados de fibrina en la pared de los vasos o reduplicación de la membrana basal de los mismos (167,168).

La afección muscular se presenta en un número significativo de pacientes. Estudios necrópsicos han demostrado alteraciones musculares en más del 40% de los casos (169). Sin embargo, en la mayoría, la afección no es valorada clínicamente ya que su presentación más frecuente es en forma de debilidad muscular proximal que es enmascarada por el resto de manifestaciones. Aproximadamente en el 5% de los casos la afección muscular es indistinguible de la polimiositis (170-172).

En la biopsia muscular se evidencian depósitos de colágeno en el intersticio y áreas perivasculares e infiltrados linfoplasmocitarios que se localizan predominantemente en la zona perivascular (172). También se observa atrofia, degeneración y necrosis de fibras musculares (172).

2.5. AFECCIÓN DIGESTIVA.

Globalmente, después de la induración cutánea y el fenómeno de Raynaud, las manifestaciones digestivas son las más frecuentes en la ES (4). Cerca del 90% de los pacientes, independientemente del subtipo cutáneo, tienen afección digestiva (175,176). Cualquier porción del tubo digestivo puede verse afectada. Aproximadamente, el 50% de los enfermos tienen síntomas esofágicos (179) y hasta el 80% de los estudios manométricos realizados en estos pacientes son patológicos (169,180).

El esófago es la porción del tubo digestivo que se afecta con más frecuencia. En el 10% de los casos, los síntomas esofágicos preceden al diagnóstico (165,181). La alteración esofágica es la característica principal del grupo de pacientes englobados en la llamada “scleroderma sine scleroderma”, caracterizado por presentar manifestaciones viscerales idénticas a las de los enfermos con esclerosis sistémica clásica pero sin desarrollar induración cutánea en el curso de su enfermedad (4,178).

La disfagia es el síntoma más frecuente, encontrándose en el 50% de los casos. La pirosis también es una manifestación habitual; la sensación de plenitud gástrica, el dolor subesternal, los vómitos y la regurgitación se dan en menor proporción. Las complicaciones secundarias al reflujo crónico como: el esófago de Barret (182), la esofagitis erosiva (183), el adenocarcinoma asociado a úlcera de Barret y la estenosis esofágica pueden observarse de manera ocasional. El reflujo gastroesofágico crónico y los episodios recurrentes de broncoaspiración pueden contribuir al desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial (177).

En el esofagograma se observa aperistalsis en la porción distal del esófago en el 81% de los casos; también puede visualizarse: dilatación, reflujo y retención de papilla baritada en la posición supina (184).

El estudio de la función esofágica mediante manometría ha permitido detectar precozmente las alteraciones de la motilidad que presentan estos enfermos. La disminución de la amplitud de las ondas o la aperistalsis en los 2/3 distales y el descenso de presión del esfínter esofágico inferior son datos muy sugestivos de afección esofágica (185).

Los mecanismos patogénicos de la afección esofágica no se conocen con exactitud pero la presencia de defectos peristálticos en ausencia de atrofia y fibrosis muscular sugiere la existencia de un trastorno neurógeno que precede a las alteraciones histológicas (175,186).

Las alteraciones histológicas más relevantes son la atrofia y la fibrosis del músculo liso, predominante, y sobre todo, en la porción distal (169). También pueden encontrarse lesiones secundarias al reflujo crónico.

El estómago se afecta con una frecuencia menor (10%) (165). Los síntomas que los pacientes refieren son secundarios al retraso del vaciado y a la disminución de las contracciones (3,181,187,188). También pueden presentar ectasia vascular (“watermelon stomach”) que puede ser causa de sangrados digestivos crónicos y anemia.

La afección del intestino delgado varía en frecuencia según las series y los métodos utilizados para su diagnóstico. En un estudio necrópsico se hallaron lesiones histológicas en el 50% de los casos (169). En la mayoría de los pacientes se presenta en las últimas fases de la enfermedad. La atonía intestinal, en ocasiones, produce anorexia, distensión abdominal, vómitos y diarreas; sin embargo, en la mayoría de los casos, la afección intestinal no tiene expresión clínica. Secundariamente al estasis puede aparecer un síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (189). Las alteraciones radiológicas están presentes de un 10% a un 60% de los casos. Los estudios con papilla baritada ponen de manifiesto dilataciones de duodeno y yeyuno proximal, así como alteraciones de la motilidad con floculación y retraso en el paso de contraste (190). Las lesiones anatomopatológicas consisten en: atrofia de fibras musculares lisas, engrosamiento fibroso de la submucosa e infiltrado linfoplasmocitario en la lámina propia (169).

La afección del intestino grueso se presenta en la mayoría de casos pero en raras ocasiones cursa con síntomas como: plenitud abdominal, alteraciones del ritmo deposicional o cambios en las características de las heces (187). De manera excepcional se presentan complicaciones del tipo: megacolon tóxico (191), obstrucción (192,193), perforación (194), infartos, hemorragias o vólvulo. En los estudios con papilla baritada se observan divertículos de boca ancha en el borde antimesentérico, pérdida de haustras, hipomotilidad y dilatación (195).

En el esfínter anal se puede detectar un prolapso o incontinencia fecal que refleja la afección de la enfermedad en esta región (4).

La alteración hepática es rara en la ES. La entidad que con más frecuencia se ha relacionado es la cirrosis biliar primaria que sobre todo se ha descrito asociada a la ES de tipo limitado (196,197). Otras alteraciones más raras son la fibrosis de las vías biliares y la esclerosis de la vesícula biliar (198).

2.6. AFECCIÓN RESPIRATORIA.

La afección respiratoria se encuentra en más del 70% de los pacientes con ES. Las dos principales formas de presentación son la enfermedad intersticial pulmonar y la enfermedad vascular pulmonar que da lugar a hipertensión arterial pulmonar.

2.6.1. Hipertensión arterial pulmonar.

La hipertensión pulmonar (HP) en la ES puede ser una hipertensión arterial pulmonar (HAP), con un sustrato histológico similar a la hipertensión pulmonar idiopática, o puede estar asociada a otras patologías como la afectación miocárdica, la afectación pulmonar intersticial o una enfermedad tromboembólica crónica. En la HAP se produce una progresiva obliteración vascular pulmonar que provoca una elevación de la presión arterial pulmonar (PAP), y de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) que termina provocando un fracaso del ventrículo derecho. El ecocardiograma-Doppler es la prueba fundamental en su cribado, debiendo confirmarse el diagnóstico siempre mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD).

La prevalencia de HAP en la ES varía entre el 4,9 y el 26,7%, dependiendo del grupo de pacientes estudiado y de las pruebas y los criterios diagnósticos utilizados. 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 (PSVD) > 40mmHg (199). Por otro lado, Mukerjee *et al.*, partiendo de una cohorte de 722 pacientes con ES a los que realizaron CCD sin presentaban una presión sistólica en la arteria pulmonar (PSAP), por ecocardiograma-Doppler, superior a 35 mmHg, una difusión de monóxido de carbono (DLCO) < 50% del predicho, o una caída de la DLCO de más de un 20% en un año, observaron una prevalencia del 12% (200).

Los resultados de estudios de supervivencia en este grupo de pacientes han demostrado que la HAP en la ES es la causa fundamental de mortalidad, y su pronóstico es incluso peor que el de la HAP idiopática. Steen V y Medsger TA, publicaron recientemente una revisión de las causas de mortalidad en los últimos 30 años de los pacientes con ES. De forma global, observaron un aumento significativo en la supervivencia a los 10 años, que habría pasado del 54 al 66%, con un descenso drástico

en la muerte atribuible a la crisis renal como consecuencia del uso de IECAs, emergiendo la HAP como la causa principal de muerte (201). En otro estudio longitudinal a tres años de una cohorte francesa, se observó una mortalidad acumulada de 3,04 por 100 pacientes y año; del total de muertes, el 32,2% se atribuyeron a HAP, siendo en el análisis multivariante el principal factor pronóstico (202). El tiempo de supervivencia parece reducirse aún más en los pacientes que presentan HP asociada a neumopatía intersticial (203). La presencia de HLA-DRw52, DRw6, una PSAP elevada (mayor de 60mmHg en el momento del diagnóstico) y un período corto de tiempo entre el inicio de la ES y el desarrollo de la HAP, se han asociado con un acortamiento del tiempo de supervivencia (204). En estudios de seguimiento, se ha observado que la clase funcional al diagnóstico es también un predictor independiente de mortalidad (205). Por tanto, el retraso en el diagnóstico tiene efectos negativos en el pronóstico. La supervivencia de los pacientes con HAP asociada a ES que no reciben tratamiento es del 50% al año, lo que nos da una idea del carácter agresivo de esta enfermedad.

Dentro de la patogenia y la fisiopatología de la HAP destacan como mecanismos principales: Primero, la vasoconstricción pulmonar debida a una disfunción del endotelio vascular y una expresión anormal de los canales de potasio en las células del músculo liso. Se produce una disminución de las sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclina, péptido intestinal vasoactivo) y un aumento de sustancias vasoconstrictoras (endotelina-1, tromboxano A2 y serotonina). Posteriormente, tiene lugar el remodelado vascular proliferativo, en el que intervienen todas las capas vasculares y la matriz extracelular (206,207). El remodelado arterial ralentiza el flujo vascular favoreciendo la formación de trombos in situ (208). Y por último, en las etapas finales de la HAP se ha descrito la existencia de un componente inflamatorio (presencia de diversas sustancias proinflamatorias).

En la tabla 1 se recogen los principales factores de riesgo: clínicos analíticos y de función respiratoria, asociados con el desarrollo de HAP.

Tabla 1.

- Edad mayor de 50 años.
- Forma limitada de la enfermedad.
- Fenómeno de Raynaud grave con úlceras digitales (209,210).
- Reducción del número de capilares en la capilaroscopia (211).
- Anticuerpos anticentrómero (212).
- Anticuerpos anti-U1 y U3-RNP (213).
- Descenso progresivo de la DLCO (214).
- Aumento de BNP o NT-proBNP (214,215).

Factores de riesgo de desarrollo de HAP. DLCO: Difusión de monóxido de carbono; BNP: péptido natriurético tipo b (brain natriuretic peptide); NT-proBNP: fracción N- terminal del péptido natriurético tipo b.

El diagnóstico definitivo de HAP es por CCD, y se define con una PAPm (presión arterial pulmonar media) mayor de 25mmHg en reposo o mayor de 30mmHg con el esfuerzo físico, con una PCP (presión capilar pulmonar) < 15mmHg. No obstante, estos criterios definitorios han sido recientemente modificados tras la reunión de expertos en Dana Point (2008), apareciendo un nuevo concepto, el de HAP limítrofe, cuando la PAPm está entre 20-25mmHg y desapareciendo el criterio de HAP con el esfuerzo. Al ser el CCD una prueba cruenta es necesario disponer de una aproximación diagnóstica no invasiva. En este sentido, el ecocardiograma-Doppler es una excelente herramienta, ya que proporciona información rápida, accesible y fiable acerca de la hemodinámica y de la función del ventrículo derecho, permitiendo un análisis detallado de las posibles alteraciones del corazón izquierdo (216). Entre los parámetros ecocardiográficos disponibles, destaca la medición de la presión sistólica en la arteria pulmonar (PSAP), que se mide a partir de la velocidad máxima del flujo de regurgitación tricuspídea (VRT) y equivale a la presión que existe en el ventrículo derecho en ausencia de obstrucción del tracto de salida del mismo (217-219). Existe una buena correlación entre PSAP, medida por ecocardiografía-Doppler, y la PAPm medida por cateterismo cardíaco.

El tratamiento de la HAP asociada a la ES no difiere del tratamiento de la HAP idiopática. Se trata de un tratamiento sintomático, no curativo. Es conocido, además,

que la supervivencia de la enfermedad, cuando se diagnostica en clases funcionales III/IV, es significativamente menor que cuando el diagnóstico se hace en clase funcional II (220). Por todo ello, nuestros esfuerzos deben dirigirse al diagnóstico en estas fases iniciales y a un tratamiento precoz.

2.6.2. Enfermedad pulmonar intersticial.

La prevalencia de la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) en al ES oscila entre el 25 y el 90% (en estudios autopsicos) (221), dependiendo de los criterios diagnósticos (clínicos, radiológicos, funcionales, histológicos) y la metodología empleados. Suele iniciarse durante los tres primeros años de la ES, y se relaciona con la raza blanca o japonesa, el sexo masculino, la edad temprana de desarrollo de la ES y la afección cardíaca (222).

La EPID se define por el descenso de la CVF < 80% de la prevista, con flujo espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) normal en el estudio funcional respiratorio (PFR). Usando esta definición, su frecuencia oscila entre el 25% (223) y el 33% (224). Se considera grave cuando la CVF es <55% (presente en el 16% de los pacientes de la serie de Steen y cols) (224). Mediante valoración con tomografía de alta resolución (TACAR), la frecuencia fue del 91%, mientras que con Rx de tórax convencional fue del 39% (224).

La EPID es menos frecuente en la forma limitada de la ES (ESl) que en la difusa (ESd). En la valoración inicial se comprueba la presencia de EPID en un 10 y un 50%, respectivamente. La positividad de ACA (asociado con ESl) se considera protector para el desarrollo de EPID (224). Mientras que la positividad de anti-Scl-70 (más frecuente en ESd) (225) confiere un riesgo muy elevado de EPID (226). Otros dos autoanticuerpos antinucleolares se han relacionado con el desarrollo de EPID en ES: anti U3-RNP, en la raza negra, se asocia a un mayor riesgo de EPID grave, HAp, afección intestinal y neuropatía periférica (224), y los anticuerpos antiTh/To, en la raza blanca, a EPID precoz y progresiva y HAP tardía (227).

Las alteraciones iniciales de la EPID en la ES consisten en una infiltración parcheada de linfocitos y células plasmáticas en la pared alveolar, fibrosis intersticial e incremento de macrófagos y de muy escasos granulocitos y linfocitos en la superficie alveolar. En el lavado broncoalveolar (LBA) se observan leucocitos y una respuesta inmune de tipo Th2. Más adelante, la inflamación se atenúa y predominan la fibrosis

intersticial y el daño vascular, consistente en proliferación intimal y cambios mixomatosos en la capa media de las arterias de pequeño y mediano calibre (228). El patrón histológico más característico presente en más del 75% de los pacientes (228) es la neumonitis intersticial no específica (NINE). Menos común (25% de los casos), pero con peor pronóstico y menor respuesta al tratamiento, es el patrón de neumonía intersticial usual (NIU) (227). Sin embargo, puede haber dificultades en la diferenciación histológica de dichos patrones, tanto en biopsias múltiples de un mismo paciente como entre distintas muestras de un mismo lóbulo pulmonar.

El desarrollo de EPID suele ser más precoz (en los primeros cinco años desde el inicio de la enfermedad) en la ESd que en la ESl. Sus síntomas son inespecíficos y tardíos, aunque en algunos pacientes preceden a la sintomatología cutánea o al FR. Un tercio de los pacientes presentan disnea. En fases iniciales es de esfuerzo, de curso insidioso y se relaciona con el deterioro de la DLCO. En fases avanzadas llega a ser de reposo, aunque no siempre hay una clara correlación entre su intensidad y las lesiones radiográficas. La tos no productiva aparece en alrededor del 15% de los pacientes. Existe una estrecha relación entre la presencia de EPID y la dilatación esofágica y el reflujo gastroesofágico (222). Se aprecia, con frecuencia, polipnea y, en el 50% de los casos, estertores finos (tipo “velcro”). Su presencia, junto con alteraciones espirométricas, se ha relacionado con un mal pronóstico a los cinco años (229).

Para el diagnóstico se utilizan estudios de imagen (Rx tórax y TACAR) y pruebas de función respiratoria. En la Rx de tórax el patrón más común es el infiltrado pulmonar difuso, linear o reticulonodular simétrico, de predominio en bases y zonas periféricas. Sin embargo, es poco sensible, puede ser normal en individuos sintomáticos y es de poco valor para diferenciar entre el carácter activo e inactivo de la EPID (crucial para las decisiones terapéuticas). Por tanto debe ser complementada con otros métodos más sensibles. La TACAR permite detectar alteraciones no visibles en la Rx tórax y discriminar de forma bastante adecuada entre inflamación activa y fibrosis cicatricial. Es anormal en el 84-90% de los pacientes con ES. El patrón más común es el infiltrado bilateral y simétrico de predominio en las zonas periféricas subpleurales, medias e inferiores. Pueden observarse opacidades en vidrio deslustrado (60-73%) (Figura 1), o retículo-lineales (55-78%), nódulos (70%), bronquiectasias por tracción (68%), fibrosis grosera o “en panal” (45%) (Figura 2), engrosamientos pleurales (45%) o adenopatías hiliares (15%) (230). Se han empleado varios métodos para la cuantificación de la EPID mediante TACAR (231).

Figura 1.



Figura 1. TACAR. Aspecto en vidrio deslustrado

Figura 2.



Figura 2. TACAR. Aspecto de fibrosis “en panal”

El estudio funcional respiratorio es un proceso fácil y asequible para valorar la existencia, intensidad y progresión de la EPID en los pacientes con ES. Existen diversos factores como el tabaquismo, la miositis, la fibrosis de la pared torácica y las alteraciones vasculares que dificultan su interpretación y que hay que tener en cuenta. El patrón restrictivo (disminución de la CVF con FEV1/CVF normal) es el más frecuente (232). La reducción de la DLCO es la alteración aislada más frecuente después de la reducción de la CVF. Sin embargo, hay que tener en cuenta, que una reducción aislada de DLCO (o desproporcionada para el valor de la CVF), se asocia con gran frecuencia a enfermedad vascular pulmonar (233).

El LBA puede incrementar la información conseguida mediante TACAR respecto a la actividad inflamatoria. La presencia de una celularidad elevada con la presencia de 2-3% de granulocitos expresa una inflamación activa.

En la tabla 2 se muestran los factores que incrementan la probabilidad de desarrollo de EPID en los pacientes con ES.

Tabla 2

<ul style="list-style-type: none">- Genéticos:<ul style="list-style-type: none">• HLA-DR52 (226)• Polimorfismos del gen de la fibronectina (234)• Autoanticuerpos: antiScl-70, AntiU3-RNP, antihistona, anti-Th/To (224,226,227)- Ambientales:<ul style="list-style-type: none">• polvo de sílice (230)• Humo de disolventes (235)- Séricos:<ul style="list-style-type: none">• Niveles elevados de: MCP-1, MIP-α, CTGF, IL-6r, TNF-α (236,237).

Factores de riesgo de desarrollo de EPID. MCP-1: proteína quimiotáctica de los monocitos-1; MIP- α : proteína-1 α inflamatoria de los macrófagos; CTGF: factor de crecimiento del tejido conectivo; IL-6r: receptor soluble de IL-6; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

Aunque el pronóstico de la EPID asociada a ES, NINE o NIU, es mejor que el de sus equivalentes idiopáticos (238), la supervivencia se ve intensamente comprometida. Algunos estudios revelan una supervivencia acumulada a los 5 años del 9% si la DLCO < 40% y del 75% si la DLCO >40% (239).

El objetivo del tratamiento es frenar la progresión a fibrosis pulmonar irreversible. Las opciones terapéuticas existentes están basadas en la inmunodepresión y actúan sólo sobre el sustrato inflamatorio inicial de la alveolitis. No obstante, en los últimos años se está desarrollando una extensa investigación en el campo de la fibrogénesis y sobre tratamientos biológicos potencialmente útiles para frenarla (240).

2.7. AFECCIÓN CARDÍACA.

La afección cardíaca primaria en la ES fue descrita por primera vez por Weiss en 1943 (241). Las manifestaciones clínicas son raras pero tanto estudios morfológicos (ecocardiograma, gammagrafía, Holter) como necrópsicos demuestran una frecuencia mucho mayor que la que se recoge clínicamente (3-5,116). Sólo en muy pocas ocasiones los síntomas cardiológicos preceden a las alteraciones cutáneas (242,243). En la mayoría de los casos la existencia de cardiopatía es secundaria a la afección primaria de otros órganos como riñón y pulmón (4).

La afección primaria cardíaca puede localizarse en: el pericardio, el miocardio o en el tejido de conducción. La alteración pericárdica se manifiesta clínicamente sólo en un 10% de los casos, en cambio se evidencia histológicamente en un 62% de los estudios necrópsicos practicados; porcentaje que coincide con los resultados ecocardiográficos (244,245). Se han descrito dos tipos de enfermedad pericárdica: pericarditis aguda y derrame pericárdico crónico (245). La presencia de taponamiento cardíaco es muy rara. El estudio bioquímico del líquido pericárdico pone de manifiesto que se trata de un exudado de características inespecíficas (5). Para algunos autores, la supervivencia de los enfermos con pericarditis es del 33% a los 7 años (246).

La fibrosis miocárdica en la ES puede expresarse desde el punto de vista clínico en forma de: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias o muerte súbita. En la mayoría de los casos, sin embargo, los enfermos están asintomáticos y existe una discrepancia clara entre la clínica y los hallazgos histológicos (5,116,247).

Cuando en los trabajos se prodigan las exploraciones complementarias, tales como electrocardiograma, ecocardiograma y estudios electrofisiológicos se comprueba

que hasta un 80% de enfermos esclerodérmicos tienen afección cardíaca (248). La alteración electrocardiográfica más frecuente es el hemibloqueo anterior (248) y por ecocardiograma el derrame pericárdico es el hallazgo más común (248). Cuando se realizan estudios electrofisiológicos hasta el 70% de los casos presentan anomalías, la más frecuente de ellas es el retraso en la conducción en el nodo aurículo-ventricular (249). Los estudios de perfusión miocárdica mediante Talio-201 han demostrado que existen alteraciones en el 75% de los casos con ES difusa y en un 60% con ES limitada; además, los defectos aumentan cuando los enfermos son expuestos al frío (250-253).

El estudio anatomopatológico del miocardio evidencia que la fibrosis es un proceso difuso de distribución irregular que no respeta la región subendocárdica, a diferencia de la fibrosis secundaria a coronariopatía arterioesclerosa, y además, no guarda relación con el mapa de las coronarias epicárdicas (59,116,254). También es característico la localización en banda de la necrosis, hecho que se observa en situaciones de isquemia seguida de reperfusión, lo que sugiere que el vasoespasma intermitente puede jugar un papel patogénico decisivo (247). Otros trabajos han demostrado que los pequeños vasos coronarios están afectados y presentan un engrosamiento de la íntima y un infiltrado focal de células redondas (242,254).

2.8 . AFECCIÓN RENAL.

La afección renal más frecuente en el ES es la crisis renal esclerodérmica (CRE), y también la que conlleva un peor pronóstico funcional. En las primeras descripciones, afectaba hasta al 20% de los pacientes; sin embargo, datos más recientes sitúan su frecuencia de aparición próxima al 5% (55), y por debajo del 2% en pacientes con ES limitada (256,257). En pacientes con ES se han descrito otros tipos de manifestaciones renales como HTA aislada, elevación de la creatinina o alteraciones en el sedimento en forma de proteinuria que pueden ser silentes; o bien manifestaciones de índole inflamatoria como la presencia de glomerulonefritis o vasculitis (asociadas a la presencia de ANCA) en las muestras de biopsias renales (258).

No se conoce con exactitud el mecanismo patogénico que origina la CRE. En las biopsias renales se objetiva proliferación de la íntima de los vasos, lo que provocaría una disminución del calibre y de la perfusión renal. Otros autores hablan de una hiperreactividad vascular y de la existencia de fenómeno de Raynaud, lo cual explicaría la disminución de la perfusión cortical renal (259). Un dato a favor de este mecanismo

es que se ha descrito una mayor frecuencia de aparición de la CRE durante los meses de invierno (260). También se ha implicado el sistema renina-angiotensina-aldosterona, de modo que existiría una situación de hiperreninemia que produciría una hiperplasia del aparato yuxtaglomerular (261). Ello podría explicar la respuesta a los IECA. Otro posible factor etiopatogénico son los anticuerpos antiRNA polimerasa III. De hecho, la prevalencia de estos anticuerpos en pacientes con ESd y CRE es de casi el 60% (262,263). Por otra parte, se ha descrito como factor de mal pronóstico funcional renal la presencia de depósitos peritubulares de C4d (producto de degradación del complemento) en la biopsia renal de los pacientes con CRE (264). Finalmente, la endotelina-1 puede llevar a cabo alguna acción patogénica en el desarrollo de CRE, mediante la inducción de ICAM-1, activa la expresión de moléculas de adhesión que son fundamentales para la respuesta inflamatoria que se produce en fases iniciales de la enfermedad. Además, tiene un potente efecto vasoconstrictor y es un mediador en el proceso de remodelado de la matriz extracelular. Activa los fibroblastos, principal elemento celular en el proceso de remodelado tisular, reparación y finalmente fibrosis (265).

La forma clásica de la CRE (90% de los pacientes), se manifiesta en forma de hipertensión arterial, casi siempre con características de maligna o acelerada, junto a un deterioro progresivo de la función renal. También es frecuente encontrar signos de anemia hemolítica microangiopática (presencia de esquistocitos y trombocitopenia). La insuficiencia renal progresiva es un dato muy frecuente y la oliguria, un signo de mal pronóstico. Este deterioro puede aparecer en el curso de semanas. Cabe tener en cuenta que entre el 10 y el 15% de los pacientes con CRE no presentan cifras elevadas de tensión arterial. Asimismo, el pronóstico vital de estos pacientes es peor (266,267).

En cuanto a los estudios inmunológicos los anticuerpos antinucleares son positivos en la mayoría de los pacientes con CRE, y de forma característica, el patrón de inmunofluorescencia es el nucleolar. La frecuencia de anticuerpos antiScl-70 es mayor que la de ACA. Por otra parte, los pacientes con AntiRNA polimerasa III presentan una afección cutánea más grave y la frecuencia más elevada de CRE (257,263).

En la tabla 3 se resumen los factores de riesgo para el desarrollo de crisis renal esclerodérmica.

Tabla 3

- Uso previo de glucocorticoides (prednisona > 15mg/día o equivalente (266-268).
- Uso de diuréticos.
- Afectación cutánea difusa.
- Afectación cutánea rápidamente progresiva.
- Desarrollo de anemia.
- Aparición de insuficiencia cardiaca.
- Derrame pericárdico.
- Anticuerpos anti-RNA polimerasa III.
- Tratamiento hormonal sustitutivo.
- Uso de ciclosporina.
- Raza negra.
- Temperatura ambiental baja.

(Teixeira 2007, Steen 1984, Steen 2003, Rheum Dis Clin North Am)

Con la introducción de los IECA su mortalidad se ha reducido de una forma drástica, aunque continúa siendo apreciable (269,270); además, se trata de una manifestación clínica con una elevada morbilidad. En este sentido, aproximadamente la mitad de los pacientes requieren tratamiento sustitutivo renal (257,266,270), si bien la mitad de éstos la recuperan y pueden suspender la diálisis. Esta recuperación funcional renal puede producirse hasta 24 meses después del episodio agudo de CRE (270). Por ello, la decisión de someter a estos enfermos a trasplante renal debe retrasarse hasta por lo menos dos años después del inicio de la CRE. Por otra parte, se ha descrito la recurrencia de la CRE en el riñón transplantado, la mayoría en los dos primeros años del trasplante, con una prevalencia del 5% (271).

2.9. AFECCIÓN NEUROLÓGICA.

La afección del sistema nervioso, tanto central como periférico, es rara en la ES (165). La neuralgia del trigémino es la manifestación neurológica más frecuente (272). También se han descrito afección de otros pares craneales como el facial y el glossofaríngeo, degeneración cordonal secundaria a malabsorción de vitamina B12 e

infartos cerebrales secundarios a arteritis (3,5,116). En el sistema nervioso periférico las alteraciones son muy raras y casi siempre secundarias a procesos compresivos (síndrome del túnel carpiano). Se han descrito síntomas colinérgicos e impotencia y se han relacionado con una disfunción del sistema nervioso autónomo (273).

2.10. AFECCIÓN ENDOCRINOLÓGICA.

La afección tiroidea es la alteración endocrinológica más frecuente en la ES. El hipotiroidismo es la manifestación más común; la tiroiditis y el hipertiroidismo se han descrito en raras ocasiones (274). A pesar de que las manifestaciones clínicas tiroideas sean poco frecuentes, la fibrosis tiroidea se encuentra en un 14% de los estudios necrópsicos (275).

Respecto a la función sexual, la impotencia está presente en aproximadamente el 20% de los enfermos (5); en su patogenia se imbrican alteraciones del sistema nervioso autónomo y de la vascularización del pene (276).

La interrelación de la enfermedad con el embarazo es poco conocida. Hay autores que han descrito exacerbaciones de la enfermedad en el curso del embarazo; en cambio otros trabajos no confirman este hecho. También se ha descrito una mayor incidencia de retraso del crecimiento intraútero, recién nacidos de bajo peso, prematuros y muertes perinatales (277,278). La amenorrea sólo se presenta en los últimos estadios de la enfermedad.

2.11. SÍNDROME DE SJÖGREN.

De un 20% a un 30% de los enfermos con ES presentan síntomas compatibles con síndrome seco. Una tercera parte de los estudios histológicos de glándulas salivares muestran un infiltrado de células mononucleares. La presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La se ha relacionado con el hallazgo del infiltrado mononuclear. En ocasiones los síntomas del síndrome seco son secundarios a fibrosis de las glándulas salivares sin poder demostrarse el infiltrado que define al síndrome de Sjögren (5,6,59).

3. CARACTERÍSTICAS INMUNO-SEROLÓGICAS.

3.1. GENERALIDADES.

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 hallan 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 (tabla 1), y se supone que pueden expresar distintos subtipos genéticos e incluso etiológicos (279). Las dianas de los anticuerpos son componentes específicos de la célula: proteínas centroméricas, proteínas ribonucleares, topoisomerasa y enzimas RNA polimerasa. Además, se han identificado varios “nuevos” autoanticuerpos “no nucleares” (anticuerpos anticélula endotelial, antimatriz de metaloproteinasas y antireceptor del factor de crecimiento plaquetario) no relacionados con los subtipos clínicos ni genéticos, pero que pueden influir en el daño vascular y en la fibrosis.

Los principales autoanticuerpos (Ac) frente a autoantígenos nucleares (ANA) asociados con la ES son cuatro: anticentrómero (ACA), antitopoisomerasa1 (antiScl-70), antiTh/To y antiRNAPolimerasa III (antiRNAP 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 anti-Scl-70, del 15% para los anti-RNAP III y del 5% para los anti Th/To (54,90). Además existen otros autoanticuerpos (antiPm-Scl, AntiU1 RNP, antiU3 RNP y anti-Ku) relacionados con formas de ES asociadas a otras manifestaciones autoinmunes como la miositis...

Tabla 1

Autoanticuerpo	Forma clínica	IFI	Afección orgánica
Topoisomerasa 1 (Scl 70)	Difusa	Homogéneo y nucleolar	Fibrosis pulmonar Cardiaca
Centrómero (ACA)	Limitada	Moteado	HAP Úlceras digitales
RNA polimerasa III	Difusa	Moteado y/o nucleolar	Crisis renal Cutánea grave
Th/To	Limitada	Nucleolar	Fibrosis pulmonar + HAP
Pm-Scl	S. superposición	Nucleolar	Miositis Fibrosis
U3-RNP	Difusa	Nucleolar	Miositis HAP
U1-RNP	Limitada/ EMTC	Moteado	Miositis Articular
Ku		Moteado	Miositis Digestiva

Autoanticuerpos en la esclerosis sistémica. EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; HAP: hipertensión arterial pulmonar.

3.2. AUTOANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE ES.

3.2.1. Anticuerpos antinucleares (ANA). Patrones de inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en más del 90% de los pacientes con ES, y estos ANA reaccionan frente a varios componentes intracelulares (280). Sin embargo, la producción de ANAs específicos es exclusiva, es decir, un paciente raramente tiene dos o más tipos de ANAs relacionados con la ES. Generalmente, cuando está presente un tipo específico de ANA, este permanece a lo largo de la evolución de la enfermedad, y no aparecen otros ANAs diferentes (281).

Aunque no se ha demostrado el papel que juegan los ANAs en la patogénesis de la ES, los diferentes tipos de ANAs son determinantes en las manifestaciones clínicas, la evolución y el pronóstico de la enfermedad.

Los anticuerpos anticentrómero y anti-topoisomerasa 1 son los ANAs clásicos que encontramos en la ES. Además, de forma menos frecuente, encontramos los llamados anticuerpos antinucleolares. Éstos se caracterizan por presentar un patrón nucleolar en la inmunofluorescencia indirecta (IFI) ya que van dirigidos contra diferentes proteínas nucleolares, como la RNA polimerasa, ribonucleoproteínas nucleares y componentes de la fibrilarina. Todos ellos son específicos de la ES y raramente se encuentran en otras enfermedades y en individuos sanos (282).

Cabe destacar, que la carga genética de cada paciente es muy determinante en las manifestaciones clínicas y la evolución de la enfermedad a pesar de la presencia de un mismo autoanticuerpo.

3.2.2. Anticuerpos anticentrómero (ACA).

Los ACA fueron descritos por primera vez por Moroi et al. en 1980 (283). En la IFI presentan un patrón moteado puntiforme nuclear característico que se modifica en mitosis. El principal autoantígeno reconocido es el CenpB en más del 95% de los casos (284). La frecuencia de ACA en los pacientes con ES varía entre un 20-30% según las diferentes razas. Genéticamente, su existencia, se ha relacionado con diferentes moléculas de HLA como DR1, DR4, DR8, DR11, y DQ7 (285). Los ACA se asocian con la forma limitada de ES (60-90%), telangiectasias, úlceras digitales, calcicosis, afección gastrointestinal e hipertensión arterial pulmonar (20%). Raramente desarrollan EPID o CRE los pacientes con ACA. También podemos encontrarlos en la cirrosis biliar primaria. Los títulos de ACA no se relacionan con actividad de la enfermedad (286). Los pacientes con ES con ACA positivos tienen un pronóstico mejor que los que presentan anti-Scl-70 u otros de los anticuerpos antinucleolares.

3.2.3. Anticuerpos antitopoisomerasa 1 (Anti-Scl-70).

Se trata de autoanticuerpos contra una proteína de 70-100 KDa (topoisomerasa I) asociada a la cromatina. Se describieron por primera vez en pacientes con ES en 1979 (287). Se asocian con un patrón de inmunofluorescencia nucleolar. Se hallan presentes

en el 28-70% de los casos de ES, mostrando mucha diferencia de prevalencia entre razas (288), por ejemplo es mucho más prevalente en japoneses que en la raza blanca. Anti-Scl-70 están asociados con HLA-DRB1, DQB1 y DPB1 (289). Estos autoanticuerpos no se encuentran en personas sanas, otras conectivopatías ni en el fenómeno de Raynaud primario (288). La coexistencia con ACA es rara y supone un 0.5% de los pacientes con ES (290). Son altamente específicos de la forma difusa, detectándose en el 40% de los pacientes con ESd frente a menos de un 10% en los pacientes con ESf (288). Los anticuerpos anti-Scl-70 se asocian a un mayor riesgo de neumopatía intersticial temprana, sobretodo durante los primeros 4 años de enfermedad (86, 284). Los títulos altos se relacionan con afecciones cutáneas más extensas, con la actividad de la enfermedad y la crisis renal (87). Son considerados como marcador de mal pronóstico.

3.2.4. Otros anticuerpos antinucleares específicos de ES.

Anticuerpos anti-RNA polimerasa I, II y III.

Un subgrupo de pacientes con ES presentan autoanticuerpos contra uno o más subtipos de RNA polimerasa (RNAP). Los autoanticuerpos contra la RNAP I y la RNAP III normalmente coexisten y son altamente específicos de ES (281), presentando una prevalencia del 20%. Algunos pacientes que presentan anti-RNAP I y III también presentan anticuerpos anti-RNAP II. La existencia aislada de anti-RNAP II es rara y no es específica de ES ya que también se pueden encontrar en Lupus eritematoso sistémico y síndromes de superposición (284). La asociación de los anticuerpos anti-RNAP con el HLA continúa siendo motivo de controversia.

La existencia de anti-RNAP se relaciona con la afección cutánea difusa de inicio más tardío pero más rápido, el desarrollo de contracturas musculares importantes y el elevado riesgo de crisis renal (25% frente al 12% en otros pacientes con ESd sin anti-RNAP)(281). Sin embargo, raramente presentan neumopatía intersticial (3%) o hipertensión arterial pulmonar (6%) (86). A pesar de tener una mayor afección renal, la supervivencia en los pacientes con anti-RNAP es mayor que la de los pacientes con anti-Scl-70 o anti-U3RNP (262,288). Esto se explica por el hecho de que, a pesar de la afección cutánea difusa que presentan estos pacientes, la baja prevalencia de

neumopatía intersticial en combinación con el tratamiento precoz de la crisis renal con IECAs supone una mejoría de la supervivencia (86,262).

Anticuerpos anti-Th/To.

Los anticuerpos anti-Th/To tienen un patrón nucleolar en la IFI, pero no se detectan mediante el método de ELISA sino que se han de confirmar por inmunoprecipitación o inmunobloting, técnica compleja y habitualmente no disponible en los laboratorios. Están asociados al HLA-DRB1*11.

Anti Th/To están presentes en un subgrupo de pacientes con ES (2-5%) con afección cutánea limitada (291), pero con un alto riesgo de desarrollar afecciones orgánicas, y por tanto, con peor pronóstico. Se relaciona con una menor duración del fenómeno de Raynaud antes de desarrollar otros síntomas. Las úlceras digitales son menos frecuentes. Pero, la principal diferencia con los pacientes con ESI con ACA positivos es que los pacientes con Th/To desarrollan tanto enfermedad pulmonar intersticial como vascular (292,293).

Anticuerpos anti-Pm/Scl.

Los anticuerpos Anti-Pm/Scl se describieron por primera vez en pacientes con síndrome de superposición de polimiositis y esclerodermia en 1977. Presentan un patrón de IFI nucleolar y se asocian estrechamente con la moléculas de HLA-DQA1*0501 y HLA DRB1*0301 (294). Se encuentran en el 4-11% de los pacientes con ES. De estos, el 25% presentan síndrome de superposición miositis/ES y sólo el 2% presentan únicamente ES (288). La frecuencia de los anticuerpos anti-Pm/Scl varía según la raza. Se asocian con ES limitada con miositis como forma de comienzo, acrosteolisis y fibrosis pulmonar, siendo menor la afección digestiva y cardiaca.

Anticuerpos antiU3-RNP.

Los anticuerpos antiU3-RNP se describieron por primera vez en pacientes con ES en 1985. El autoantígeno contra el que van dirigidos es la fibrilarina (proteína de 34 KDa que forma parte del complejo nucleolar U3-ribonucleoproteína). Su patrón de IFI es nucleolar. Se ha descrito su asociación al HLA DQB1*0604.

Estos autoanticuerpos se encuentran en el 4-10% de los pacientes con ES. Se relacionan con un peor pronóstico debido a la gravedad de la afección orgánica. Son más frecuentes en afro-americanos (262,295), asociándose con afección cutánea difusa, alteraciones cutáneas de hiper e hipopigmentación, afección muscular severa, contractura de grandes articulaciones y riesgo de hipertensión arterial pulmonar y neumopatía intersticial.

Anticuerpos antiUI-RNP.

Los anticuerpos antiUI-RNP se han descrito en pacientes con conectivopatías, en especial en aquellos con enfermedad mixta del tejido conectivo. Su prevalencia en pacientes con ES es aproximadamente del 6% (288). Su patrón de IFI es moteado reticular. Son más frecuentes en afro-americanos, siendo el principal autoanticuerpo asociado a ESI en esta comunidad. Se asocian frecuentemente con afección cutánea limitada (296), miositis y síntomas articulares. Pueden desarrollar HAP (principal causa de muerte) y fibrosis pulmonar pero los pacientes con positividad para estos anticuerpos tienen, en general, un mejor pronóstico (262).

Anticuerpos anti-Ku.

Los anticuerpos anti-Ku se describieron por primera vez en pacientes con síndrome de superposición polimiositis/ES en 1994. En un principio se pensaba que eran específicos de ES pero también se ha descrito su existencia en otras conectivopatías como el lupus. Se relacionan con un subgrupo de pacientes que presentan miositis y afección esofágica (297).

3.2.5. Otros autoanticuerpos no antinucleares en ES.

Anticuerpos antifosfolípido/ anticardiolipina.

Los anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúcido) y anticardiolipina se relacionan con trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF). La ES se asocia con oclusión vascular, tromboembolismo e isquemia periférica. A pesar que el SAF secundario acompaña a otras conectivopatías, en especial al LES, raramente

acompaña a la ES. Sin embargo, la prevalencia de anticuerpos antifosfolípido en ES es del 20-25% y se ha relacionado con un mayor número de abortos espontáneos, mayor incidencia de trombosis y de hipertensión pulmonar. También se ha descrito una prevalencia del 10% de anticuerpos anti-cardiolipina/ β 2-glicoproteína en pacientes con ES, que se ha asociado con la existencia de hipertensión pulmonar aislada.

Anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento plaquetario.

Recientemente, Baroni et al, han descrito autoanticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento plaquetario (PDGFR) en pacientes con ES, que no se encuentran en otras conectivopatías. Se necesitan más estudios para acabar de aclarar el papel que desempeñan dentro de la etiopatogenia de la ES.

Anticuerpos anti-célula endotelial.

Los anticuerpos anti-célula endotelial se describieron por primera vez en pacientes con fenómeno de Raynaud primario y ES. Se encontraron en un 25-85% de los pacientes con ES, pero también en pacientes con otras enfermedades del tejido conectivo. Su presencia se asocia con la existencia de úlceras digitales, fenómeno de Raynaud grave, HAP y EPID. Recientemente, se han relacionado los títulos altos de anticuerpos anti-célula endotelial con el grado de vasculopatía periférica por lo que se piensa que desempeñan un papel muy importante en el daño vascular que encontramos en la ES.

4. CLASIFICACIÓN Y SUBTIPOS DE ESCLERODERMIA

El ACR desarrolló en 1980 los criterios preliminares para la clasificación de la ES (43) (Tabla 1), y éstos son los que durante años se han utilizado para clasificar la enfermedad. El objetivo de esta clasificación fue establecer unos criterios homogéneos para poder diagnosticar en los diferentes centros enfermos que reuniesen las mismas características y que inequívocamente estuviesen afectados de ES. Sin duda, la obtención de estos criterios supuso un avance muy importante en la definición de la enfermedad, pero en los últimos años se ha considerado prioritario revisarlos por diferentes motivos. En primer lugar, porque un número no menospreciable de enfermos con ES limitada establecida o con el subtipo sin esclerosis cutánea que no reúnen dos de los criterios menores no los cumplen y, por lo tanto, quedan excluidos de este diagnóstico. En segundo, porque no se puede realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad en pacientes que presenten fenómeno de Raynaud, alteraciones capilarescópicas y autoanticuerpos positivos que requieren un control médico similar al de los enfermos con ES ya establecida para detectar la evolución hacia ES limitada o sin esclerosis cutánea. En tercero, porque no sirven para establecer los diferentes grupos clínicos y pronósticos. Por último, porque enfermos con síndromes esclerodermiformes, como la fascitis eosinofílica, pueden cumplir los criterios de clasificación de ES perdiendo especificidad. Por todo ello, desde la publicación de los criterios de clasificación del ACR hasta la actualidad se han propuesto diferentes modelos de clasificación de la enfermedad (81).

Actualmente, los grupos de estudio de ES europeo EULAR Scleroderma Clinical Trials and Research Group (EUSTAR) y norteamericano Scleroderma Clinical Trial Consortium (SCTC) se han propuesto revisar los criterios oficiales.

4.1. DIFERENTES PROPUESTAS DE CLASIFICACIÓN.

Los diferentes criterios de clasificación de la ES que se han propuesto a lo largo de las últimas décadas han intentado identificar características clínicas e inmunológicas que ayuden a dividir a los pacientes en distintos subtipos que tengan un perfil clínico-inmunológico semejante y un pronóstico similar. Todas las clasificaciones realizadas hasta el momento consideran como marcador principal y definitorio la extensión de la esclerosis cutánea (82). Recientemente, Johnson et al (82), llevaron a cabo una revisión

sistemática de todos los criterios de clasificación de la ES que se habían propuesto desde 1966 hasta 2005. Revisaron un total de 14 propuestas de clasificación, las cuales dividían a los enfermos con ES entre dos y cinco subtipos diferentes dependiendo de la extensión de la esclerosis cutánea (82). Los autores, tras evaluar la sensibilidad, validez y fiabilidad de los criterios, llegaron a la conclusión de que la clasificación propuesta por LeRoy (2) (Tabla 2) era no sólo la más utilizada y referenciada sino también la que tenía una buena viabilidad, una aceptable validez y un buen valor predictivo. Los autores consideran que la clasificación en tres o más subtipos propuesta por otros autores (1,83,84) no aporta un mayor poder predictivo (82); esta falta de poder discriminativo se ha confirmado también en un estudio sobre factores pronósticos (85) en el que sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia cuando se consideraban los dos subtipos cutáneos propuestos por LeRoy y no cuando se dividían en tres subtipos como proponían otros autores (82-84).

La clasificación de LeRoy divide a los enfermos en dos subtipos: ES limitada y ES difusa, que se definen en función de si la extensión de la esclerosis cutánea es distal a codos y rodillas o tanto distal como proximal a codos y rodillas, respectivamente. Además, definen una serie de características clínicas, capilaroscópicas e inmunológicas que describen mejor los dos subtipos. Así, la ES difusa se asocia a la presencia de: roces tendinosos, afecciones viscerales tempranas tales como: crisis renal esclerodérmica (CRE), enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), gastrointestinal y miocárdica, mal pronóstico, pérdida capilar y anticuerpos antitopoisomerasa I (anti-Scl-70). El subtipo con ES limitada se caracteriza por presentar: fenómeno de Raynaud de larga evolución, calcicosis, telangiectasias, buen pronóstico excepto los que tienen como complicación tardía la HTAP, megacapilares y anticuerpos anticentrómero (ACA). Con esta clasificación cayó en desuso el término CREST, que incluía a enfermos con: calcicosis, fenómeno de Raynaud, afección esofágica, esclerodactilia y telangiectasias sin tener en cuenta otras afecciones viscerales, autoanticuerpos y alteraciones capilaroscópicas. Eran considerados enfermos con un buen pronóstico a diferencia del grupo que padecía esclerosis sistémica progresiva. Con estos términos se intentaba definir dos subtipos con pronóstico muy diferente sin tener en cuenta que no todos los pacientes con ES difusa evolucionan rápidamente de forma progresiva y no todos los enfermos con CREST tienen un pronóstico benigno; además, no englobaban todos los enfermos con ES, por lo que se inventaron algunos acrónimos: CREST incompleto, CRST, RST, que resultaron muy confusos y poco prácticos.

A pesar de que la clasificación de LeRoy ha sido la más ampliamente utilizada en los últimos años, fue modificada por los mismos autores en 2001 (46) para intentar solucionar los defectos de la misma. Entre tales defectos figuraban: en primer lugar, que aplicando los criterios no era posible incluir en los registros de enfermos con ES pacientes que presentaran fenómeno de Raynaud, alteraciones capilaroscópicas y anticuerpos específicos de ES, que tienen una alta probabilidad de desarrollar la enfermedad y que se engloban con el término de preesclerodermia. En segundo, considerar el subtipo de enfermos con ES sin esclerosis cutánea dentro del subtipo con ES limitada por tener un pronóstico similar en la mayoría de las series, aunque pueden diferir en afecciones importantes como la afección cardíaca; además, dada la dificultad en el diagnóstico de estos enfermos sin esclerosis cutánea, considerarlos en un subtipo aparte probablemente ayuda a tener más presente la entidad y, por lo tanto, a diagnosticarla de una manera más precoz. Por último, la clasificación en dos subtipos con un pronóstico diferente no siempre se cumple, ya que en el subtipo con ES limitada además de poder desarrollar HTAP, característica que ya se establecía en la clasificación previa, pueden presentar EPID e incluso CRE, lo que ensombrece de manera evidente el pronóstico de los enfermos. Por otra parte, en el grupo de ES difusa donde se consideraba que la HTAP era una complicación muy poco frecuente, se ha observado que hasta un 20% de los enfermos la presentan de manera tardía y en la mayoría de ocasiones asociada a EPID, lo que empeora aún más el pronóstico de este subtipo.

En la actualidad, se considera que la clasificación más idónea de la ES es la que distingue cuatro subtipos: ES limitada, ES difusa, sin esclerodermia y preesclerodermia (Tabla 3), que se definen por la extensión de la esclerosis cutánea y se asocian a determinadas afecciones viscerales, capilaroscópicas e inmunológicas.

4.2. NUEVAS PROPUESTAS DE CLASIFICACIÓN.

La clasificación de la ES basada en la extensión de la esclerosis cutánea es considerada insuficiente por algunos autores (86). Por este motivo, proponen realizar una clasificación basada sólo en el perfil inmunológico, ya que son precisamente los autoanticuerpos los que más se han asociado a un sustrato genético determinado por los genes del sistema de histocompatibilidad mayor (HLA) y son también los que se asocian a determinadas afecciones viscerales que, en definitiva, marcan el pronóstico de

estos enfermos. Es más, el comportamiento de diferentes afecciones viscerales como puede ser la EPID es distinto dependiendo del autoanticuerpo que el enfermo presente; así, el subtipo de enfermos con EPID asociada a la presencia de Pm-Scl tiene un pronóstico mucho más favorable que el subtipo con EPID asociado a la presencia de Ac antitopoisomerasa I. Por estos motivos, la doctora Virginia Steen (86) propone una clasificación de la enfermedad en función de los autoanticuerpos; así, considera que el término ES engloba siete enfermedades diferentes que están definidas por la presencia de un autoanticuerpo u otro (Tabla 4 y Tabla 5). Considera también que los autoanticuerpos son los que marcan un pronóstico diferente y son los factores que debemos utilizar para monitorizar a los enfermos y tomar decisiones terapéuticas. Dada la importancia de la presencia de determinados autoanticuerpos, se ha evaluado el poder predictivo de los mismos en diferentes estudios (87), y se ha observado que algunas afecciones como la afección intestinal, las alteraciones de la conducción cardíaca, la disfunción diastólica y la CRE están marcadas por la presencia de Ac Scl-70 más que por pertenecer al subtipo ES difusa (87).

Sin lugar a dudas, la clasificación idónea de la ES que se acerque más a la realidad de la enfermedad todavía no se ha conseguido, y en ella, además de los subtipos cutáneos clásicos, deben considerarse los autoanticuerpos e incluso los diferentes determinantes genéticos.

**Tabla 1: CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA
(43)**

Criterio mayor: Esclerosis cutánea proximal

Criterios menores: Esclerodactilia.

Cicatrices puntiformes en pulpejos de los dedos.

Fibrosis pulmonar bibasal

Esclerosis sistémica definida: 1 criterio mayor o 2 o más menores

Tabla 2: CLASIFICACIÓN DE LA ESCLERODERMIA según LeRoy (2)

Con afección cutánea difusa:

- Fenómeno de Raynaud de reciente aparición (un año antes de las lesiones cutáneas).
- Afección cutánea de tronco y partes acras.
- Presencia de roces tendinosos.
- Presencia temprana y significativa de enfermedad pulmonar intersticial, insuficiencia renal oligúrica, enfermedad gastrointestinal difusa y afección miocárdica.
- Ausencia de anticuerpos anticentrómero
- Capilaroscopia con dilatación y destrucción de capilares*.
- Anticuerpos antitopoisomerasa (30% de los casos).

Con afección cutánea limitada:

- Fenómeno de Raynaud de varios años de evolución (incluso décadas).
- Afección cutánea limitada a manos, cara, pies y antebrazos (zonas acras) o ausente.
- Presencia tardía de hipertensión pulmonar, con o sin enfermedad intersticial pulmonar, neuralgia del trigémino, calcificaciones cutáneas, telangiectasias.
- Elevada frecuencia de anticuerpos anticentrómero (70-80%).
- Capilaroscopia con asas capilares dilatadas sin pérdida de capilares.

* También en dermatomiositis, síndromes de entrecruzamiento y conectivopatías indiferenciadas.

Tabla 3. CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

Esclerosis sistémica con esclerodermia limitada
<ul style="list-style-type: none">- Fenómeno de Raynaud durante años, ocasionalmente décadas.- Esclerosis cutánea limitada a manos, pies y antebrazos (distribución acral)- Alteraciones capilaroscópicas: dilatación con escasa pérdida- Incidencia tardía de hipertensión pulmonar, calcinosis, enfermedad gastrointestinal, telangiectasias o enfermedad pulmonar intersticial difusa- Enfermedad renal muy rara- Anticuerpos anti-centrómero (ACA) en el 70-80%
Esclerosis sistémica con esclerodermia difusa
<ul style="list-style-type: none">- Fenómeno de Raynaud, menos de un año de evolución, seguido de dedos “en salchicha” o esclerosis cutánea.- Esclerosis cutánea proximal de codos y roces tendinosos.- Alteraciones capilaroscópicas: pérdida de capilares.- Incidencia precoz y significativa de enfermedad renal, intersticial pulmonar difusa, gastrointestinal difusa y miocárdica.- Anticuerpos anti-Scl-70 (30%) y anti-RNA polimerasa I, II o III (12 a 15%)
Esclerosis sistémica sin esclerodermia
<ul style="list-style-type: none">- Presentación con fibrosis pulmonar o afección renal, cardíaca o enfermedad gastrointestinal.- No esclerosis cutánea.- Fenómeno de Raynaud- Anticuerpos antinucleares. Pueden estar presentes: anti-Scl-70, ACA, o anti-RNA polimerasa- I, II o III.
Preesclerodermia
<ul style="list-style-type: none">- Fenómeno de Raynaud.- Alteraciones capilaroscópicas.- Autoanticuerpos específicos: anti-topoisomerasa-I (Scl-70), anti-centrómero (ACA) o anti-RNA polimerasa- I, II o III.

Tabla 4.

Características de pacientes afectos de ES difusa dependiendo del perfil inmunológico.

Modificada por V. Steen (86).

Anticuerpo	TOPO	POL3	U3RNP
Nº pacientes	318	120	55
Hombres %*	27	19	29
Edad inicio*	43	44	35
Difusa %*	71	85	64
Duración enfermedad	2,2	1,5	2,9
Afección articular %	86	88	89
Túnel carpiano%*	28	43	27
Roces tendinosos%	50	61	42
Úlceras digitales%*	63	42	58
Gangrena%*	13	3	9
Dedos en “salchicha”	28	5	9
Osteolisis*	49/173	3/54	2/22
Calcinosis%*	17	14	22
Miositis%*	9	4	18
GI%	56	37	59
GI grave%*	8	5	25
Afección respiratoria%	73	49	67
Fibrosis pulm grave%*	23	7	24
CVF%*prevista	67	81	68
HTAP aislada	2	6	24
Afec. Cardíaca grave%*	16	7	18
Crisis renal %*	10	28	7
Supervivencia, % 5/10 años del diagnóstico	78/65	90/75	80/61

Las diferencias más significativas están en negrita. TOPO: anticuerpo antitopoisomerasa I; POL3: anticuerpo anti-RNA polimerasa; U3RNP: anticuerpo anti U3 ribonucleoproteína o antifibrilarina; CVF: capacidad vital forzada; GI: afección gastrointestinal; HTAP: hipertensión arterial pulmonar; * $p < 0,001$ por análisis de variable.

TABLA 5. Características de los pacientes con ES limitada dependiendo del perfil inmunológico. Modificada por V. Steen (86).

Anticuerpo	ACA	Th/To	Pm/Scl	UIRNP
Nº pacientes	291	72	36	71
Hombres %*	8	19	19	21
Edad inicio	42	40	38	33
Difusa %	5	7	22	20
Duración enfermedad	8,7	7,9	3,2	3,2
Afección articular %	60	60	75	94
Úlceras digitales	61	29	47	49
Gangrena	18	5	5	11
Dedos en “salchicha”	27	7	32	17
Osteolisis*	41/151	2/28	7/22	5/29
Calcinosis%*	46	22	39	14
Miositis	1	6	58	27
GI%	57	33	39	39
GI grave%*	8	13	0	14
Afección respiratoria%	45	62	58	53
Fibrosis pulm grave%*	6	16	27	22
CVF%*prevista	87	70	74	75
HTAP aislada	19	32	3	14
Afec. Cardíaca grave%*	4	7	6	11
Crisis renal %*	1	4	4	7
Supervivencia, % 5/10 años del diagnóstico	85/75	78/65	95/72	78/65

*Las diferencias más significativas están en negrita. ACA: anticuerpo anticentrómero; UI-RNP: anticuerpo anti UI ribonucleoproteína; CVF: capacidad vital forzada; GI: afección gastrointestinal; HTAP: hipertensión arterial pulmonar; * p < 0,001 por análisis de variable.*

5. SUPERVIVENCIA

5.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL.

En los últimos años, se han realizado varios estudios de supervivencia y de factores pronósticos de la ES en los que se sitúa la supervivencia media a los cinco años entre el 34 y el 85% (85,86,90). Estas marcadas diferencias se deben, entre otras razones, a la distinta consideración que los estudios hacen del período de supervivencia, ya que en algunos trabajos se calcula desde la fecha del diagnóstico y en otros desde la fecha del inicio de la enfermedad, que en la mayoría de los casos, sobre todo en el subtipo de la ES limitada, es el fenómeno de Raynaud, el cual se presenta varios años antes del diagnóstico, lo que aumenta la supervivencia media de la serie estudiada. Además de los motivos metodológicos, las diferencias también se justifican por la distinta proporción de subtipos en cada serie, ya que, si predomina el subtipo de ES limitada se sitúa cerca del 90% a los 15 años, mientras que en el subtipo con ES difusa es del 74%. Aparte de las diferencias que se observan dependiendo de los subtipos pronósticos, también debemos tener en cuenta que en los últimos años se han realizado estudios multivariantes donde se han definido distintos factores pronósticos independientes. Aunque hay diferencias entre las series, en todas ellas figuran como factores asociados al mal pronóstico y, por tanto, a una menor supervivencia, el desarrollo de CRE y la afección respiratoria, tanto en forma de EPID como de HTAP. Tal y como hemos comentado en el apartado de clasificación, la Dra. Steen ha propuesto clasificar los enfermos, además de en los subtipos cutáneos, en subgrupos en función del perfil inmunológico. Así, un determinado autoanticuerpo se asocia a unas afecciones viscerales más o menos graves que van a conferir al subgrupo de enfermos una mejor o peor supervivencia.

Por otra parte, debemos considerar la dificultad añadida que supone interpretar tasas de mortalidad de un grupo de enfermos sin tener en cuenta un grupo control. Con relación a la ES se han publicado pocos trabajos en los que se han calculado (299) las tasas de mortalidad estandarizada, situándose entre el 1,5 y 7,2 dependiendo de las series con variaciones en relación con el sexo, el grupo de edad y las afecciones viscerales. Sin lugar a dudas padecer la enfermedad confiere un riesgo de muerte mayor que el de la población general.

En relación con las causas de muerte en los últimos años, se ha observado un cambio en el patrón. En las últimas dos décadas la principal causa de muerte está relacionada con la afección pulmonar, tanto en forma de EPID como de HTAP; y la CRE, que era la principal causa de muerte hace treinta años, ahora ocupa el tercer o cuarto lugar (201).

5.2. SUPERVIVENCIA POR SUBTIPOS CUTÁNEOS

Durante muchos años se ha considerado la extensión de la esclerosis cutánea como factor pronóstico principal que condiciona la supervivencia de los pacientes con esclerodermia, dividiendo a estos en cuatro grupos: preesclerodermia (Autoanticuerpos específicos y alteraciones capilaroscópicas típicas del la ES pero sin afectación cutánea), ES limitada (esclerosis cutánea distal a codos y rodillas), ES difusa (esclerosis cutánea proximal a codos y rodillas) y Sine Esclerodermia (Afectación visceral sin esclerosis cutánea), siendo la supervivencia de la ES limitada mejor que la de la ES difusa en los diferentes estudios realizados. La supervivencia de la preesclerodermia parece no diferir demasiado de la supervivencia de la población general, aunque se disponen de muy pocos estudios. Los pacientes con Sine esclerodermia presentan supervivencias similares al subgrupo de ES limitada. En estos últimos años, no obstante, se han publicado estudios que aportan nuevos factores pronósticos clínicos e inmunológicos que deben valorarse.

5.3 SUPERVIVENCIA POR SUBTIPOS INMUNOLÓGICOS.

En 1990 se identificaron nuevos autoanticuerpos específicos de los pacientes con ES que se relacionaban con determinadas manifestaciones clínicas (ACA, Th/To, Pm/Scl, U1-RNP, Scl-70, Polimerasa 3, U3-RNP), no sólo con el grado de extensión de la esclerosis cutánea sino también con el hecho de presentar afectaciones viscerales concretas (86). Estudios clínicos han demostrado que la clasificación en subtipos según la extensión de la esclerosis cutánea no es suficiente en muchos pacientes para predecir un pronóstico concreto. Actualmente los tratamientos se centran en las afecciones viscerales que presenta cada paciente, y la presencia de diferentes autoanticuerpos se relaciona con diferente frecuencia y gravedad de afectación orgánica. Por tanto, la supervivencia depende del patrón inmunológico del paciente.

5.4. FACTORES PRONÓSTICOS

Como hemos comentado anteriormente, aunque hay diferencias entre las series, en todas ellas figuran como factores asociados al mal pronóstico y, por tanto, a una menor supervivencia, el desarrollo de CRE y la afección respiratoria, tanto en forma de EPID como de HTAP (300). También destacan en la mayoría de las series como factores de mal pronóstico presentar esclerosis cutánea difusa, y la edad al diagnóstico.

II.- OBJETIVOS

- 1.- Estudio descriptivo clínico- biológico de los pacientes con ES.
- 2.- Estudio de la supervivencia de los enfermos con ES: supervivencia global, según los diferentes subtipos cutáneos, según variables epidemiológicas, viscerales e inmunológicas y según la edad de inicio de la enfermedad y la edad al diagnóstico.
- 3.- Definición de factores pronósticos.
- 4.- Establecer diferentes grupos pronósticos con determinadas características clínico-biológicas.
- 5.- Estudio de la supervivencia de los diferentes grupos pronósticos

III.- PACIENTES Y MÉTODOS

1. PACIENTES.

El estudio incluye 317 pacientes diagnosticados de ES entre 1976 y 2007 y seguidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vall d'Hebrón de Barcelona. El inicio de la enfermedad se consideró como la fecha de la primera manifestación clínica (fenómeno de Raynaud en la mayoría de pacientes) y la fecha al diagnóstico de ES se estableció cuando el paciente cumplía los criterios de ARC (Colegio Americano de Reumatología). Se recogieron los datos demográficos, edad, edad al diagnóstico, edad en la primera manifestación y edad al desarrollo de manifestaciones sistémicas.

2. MÉTODOS.

2.1. PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Todos los enfermos fueron incluidos en un protocolo de estudio tal y como se explica en los siguientes apartados:

2.1.1. Historia clínica y exploración física.

A cada enfermo se le realizó una anamnesis completa con especial interés en las manifestaciones clínicas características de ES y el tiempo en el que se presentaron. También se practicó una exploración general por aparatos.

2.1.2. Fenómeno de Raynaud.

El fenómeno de Raynaud (FR) se definió como episodios de isquemia digital transitoria provocados por el frío, caracterizados por una primera fase de palidez intensa seguida de cianosis y de hiperemia. La presencia del FR se recogió en la anamnesis según los síntomas que explicaba el paciente. Cuando la sintomatología del enfermo no estaba bien definida, se provocó el FR, con la inmersión de las manos en agua fría para así constatar la fase de palidez que es imprescindible para el diagnóstico del mismo. El FR, cuando existía, se consideró la primera manifestación de la enfermedad.

2.1.3. Capilaroscopia.

La capilaroscopia del lecho ungueal se realizó en los dedos de ambas manos. Se utilizó un estereomicroscopio Wild M3 y fuente de luz fría Intralux 5000 Volpi. El lecho ungueal se visualizó a tres aumentos: 4, 16 y 49 siguiendo el método de Maricq (127). Se valoró la existencia de: dilatación capilar, megacapilares, pérdida capilar (extensa o escasa), ramificaciones, tortuosidades y hemorragias. Se consideró que la capilaroscopia era sugestiva de ES cuando se visualizaban diferentes grados de dilatación capilar y/o pérdida capilar. Se distinguieron dos patrones capilaroscópicos siguiendo a Maricq (127): patrón activo con predominio de la pérdida capilar y el patrón lento con megacapilares pero sin pérdida capilar.

2.1.4. Afección cutánea.

La afección cutánea se valoró por inspección y palpación de la piel de todo el cuerpo y se consideró que existía esclerosis cuando se constataba endurecimiento cutáneo con imposibilidad para pellizcar la piel. Se delimitó con precisión la extensión de la esclerosis cutánea: dedos, cara, cuello, manos y pies, antebrazos y piernas, brazos y muslos y tronco. Se establecieron cuatro grupos diferentes: ES difusa cuando la extensión de la esclerosis era distal y proximal a los codos y rodillas; ES limitada cuando la extensión de la esclerosis era distal a codos y rodillas; ES sine esclerodermia cuando había afección visceral (fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, afección gastrointestinal) pero no había esclerosis cutánea y preesclerodermia cuando habían alteraciones capilaroscópicas y datos inmunológicos específicos de la enfermedad pero sin manifestaciones clínicas.

2.1.5. Afección osteomuscular.

La afección muscular se valoró por la clínica (debilidad muscular o mialgias), por la exploración (balance muscular disminuido) y mediante la determinación de enzimas musculares. Si estas estaban alteradas se realizó un electromiograma y biopsia muscular.

Se consideró que existía afección articular cuando el enfermo refería artralgias o artritis o bien, se evidenciaban roces tendinosos a la exploración o acroosteolisis en las radiografías de manos, pies y codos.

2.1.6. Afección digestiva.

La afección digestiva se valoró con la anamnesis y con la práctica de manometría esofágica.

Técnica de manometría esofágica: las presiones intraluminales esofágicas se midieron mediante una sonda con cuatro catéteres de polivinilo con orificios distales separados entre sí por 5 cm. Los orificios proximales de los catéteres manométricos se conectaron a un sistema de perfusión neumohidráulico de baja distensibilidad, se obtuvo un registro gráfico en un polígrafo de 6 canales. En la banda superior se registran los movimientos respiratorios mediante un neumógrafo, en la segunda banda se registran las degluciones mediante un neumógrafo en collar rodeando el cuello y en las cuatro bandas inferiores se registra la actividad manométrica del esófago. La peristalsis esofágica y la relajación del esfínter esofágico inferior se valoró después de 5 degluciones líquidas. Se consideró que el esfínter esofágico inferior es hipotenso cuando la presión media basal es inferior a 10mmHg. La hipomotilidad del cuerpo esofágico en sus 2/3 inferiores se definió cuando la amplitud media de las ondas era inferior a 30 mmHg.

Criterios de afección digestiva: Se consideró que existía afección digestiva secundaria a ES cuando se evidenciaba una hipomotilidad de los 2/3 inferiores del esófago y/o un esfínter esofágico inferior hipotenso y/o disminución del peristaltismo esofágico confirmado por manometría. Las manifestaciones intestinales (diarrea, síndrome de malabsorción) también se registraron y se realizó Breath test cuando se detectaron dichas alteraciones.

2.1.7. Afección respiratoria.

Se definió como la existencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPID) o hipertensión arterial pulmonar.

La EPID se definió según los siguientes criterios: (a) Patrón restrictivo pulmonar en las pruebas funcionales respiratorias y (b) Evidencia de enfermedad intersticial pulmonar en la radiografía de tórax o TAC torácico de alta resolución (TACAR), ya que puede existir FVC baja por otras causas que no sean la EPID por lo que se necesita una prueba de imagen para confirmar la existencia del patrón intersticial.

La hipertensión pulmonar se estimó por ecocardiograma- Doppler (PAPs > 40mmHg) y se diagnosticó por cateterismo cardiaco derecho (PAPm > 25mmHg). A todos los pacientes se les realizó ecocardiograma-Doppler y a 23 de ellos se les realizó cateterismo.

2.1.8. Afección cardiaca.

En la anamnesis y en la exploración general se constató la existencia de síntomas o signos sugestivos de: insuficiencia cardiaca derecha o izquierda, cardiopatía isquémica, pericarditis e hipertensión pulmonar. La afección cardiaca se evaluó con la práctica de radiografía de tórax, ECG, ecocardiograma-Doppler, ventriculografía isotópica y gammagrafía cardiaca con Talio en reposo y tras la estimulación con el frío.

Se consideró que existía afección cardíaca, además de por la clínica, por la constatación de: alteraciones en el ecocardiograma-Doppler (valvulopatías, engrosamiento de músculos papilares o derrame pericárdico), alteraciones en el ECG (arritmias, alteración de la conducción intraventricular), zonas de hipocaptación cardiacas reversibles tras la estimulación con frío en la gammagrafía con talio y/o fracción de eyección menor del 50% en el ventrículo izquierdo y menor del 40% en el ventrículo derecho en la ventriculografía isotópica.

2.1.9. Afección renal.

Se consideró que existía afección renal cuando la creatinina estaba elevada o ante alteraciones en el sedimento de orina (hematuria, proteinuria > 500mg/24h) sin otras causas que lo justificasen, o cuando el enfermo presentaba crisis renal esclerodérmica, definida según los criterios de Traub et al (301):

- a) Inicio o agravación, frecuentemente brusca, de la tensión arterial (>160/90).
- b) Retinopatía grado II y IV de acuerdo con la clasificación de Keith Wagener.
- c) Elevación de la actividad plasmática de renina.
- d) Deterioro rápido de la función renal (en menos de 1 mes).

El último criterio se consideró suficiente por si solo.

2.1.10. Otros.

Se valoró también la existencia de úlceras o calcicosis. La presencia de síndrome seco sólo se confirmó con las exploraciones pertinentes (prueba de Schirmer y tinción con Rosa de Bengala, gammagrafía de glándulas salivales y biopsia de glándula salival menor) en los enfermos que referían clínica de xerostomía y/o xeroftalmía.

2.1.11. Determinaciones analíticas.

En los laboratorios de Bioquímica, Hematología y Microbiología del Hospital General VAll d'Hebron se determinaron los siguientes parámetros hemograma con recuento y fórmula leucocitaria, pruebas de coagulación completas, glucosa (gli), colesterol (Col), triglicéridos (Tri), sodio (Na), potasio (K), calcio (Ca), fósforo (P), urea, creatinina (Crea), proteínas totales (PT), proteinograma, fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamil-transferasa (GGT), glutámico-oxalacético transaminasa (GOT), glutámico-pirúvico transaminasa (GPT), bilirrubina (Bi), lactato deshidrogenasa (LDH), creatinfosfoquinasa (CK), aldolasa y factor reumatoide (FR). En la orina se determinó el sedimento y las proteínas.

En la unidad de inmunología del departamento de bioquímica se investigó la presencia de los autoanticuerpos y el estudio del complemento.

La positividad o negatividad de los anticuerpos antinucleares y anticitoplasmáticos se determinaron por la técnica de inmunofluorescencia indirecta, utilizando como sustrato hígado, riñón y estómago de ratón. Las especificidades antigénicas de los anticuerpos se realizaron con diferentes técnicas. La especificidad anticentrómero se determinó con el método de inmunofluorescencia utilizando un sustrato comercial de células Hep-2. Las especificidades Sm, RNP, SS-B/La se obtuvieron con método de contraelectroforesis (302) y se utilizó extracto de timo de ternera. La identificación de las diferentes especificidades se realizó por reacción de identidad total con sueros patrones y por tratamiento enzimático con RNAasa, DNAasa y tripsina. La especificidad SS-A/Ro se determinó con técnica de contraelectroforesis utilizándose extracto de bazo de primate. La especificidad Anti Scl-70 (anti-topoisomerasa I) se obtuvo con una técnica de inmunoblotting con un revelado por enzimoimmunoensayo.

La dosificación de C3, C4 y C3PA se realizó por nefelometría utilizando un autoanalizador de nefelometría cinética. El complemento total se determinó con técnica hemolítica.

2.2. MÉTODO ESTADÍSTICO.

Todos los datos recogidos en el protocolo de estudio fueron transferidos a una base de datos Access, que incluía los 317 pacientes con esclerosis sistémica. El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). En la tabla 1 se exponen las variables que fueron valoradas. La fecha del inicio de la enfermedad se consideró como la fecha de referencia para calcular tanto la duración de la enfermedad como el tiempo que transcurría hasta el desarrollo de cada afección visceral.

La comparación de variables categóricas se llevó a cabo por el test exacto de Fisher. Las diferencias entre subgrupos de las variables continuas se compararon con el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Las curvas de supervivencia se trazaron según el método de Kaplan y Meier y se compararon estadísticamente por medio de las pruebas de Mantel-Cox (log-rank) (303-304). Se analizó la supervivencia de los diferentes grupos formados a partir de la extensión de la esclerosis cutánea y de diferentes variables de índole visceral o serológico. Se estimó la supervivencia a los 10, 15 y 20 años de los diferentes subgrupos cutáneos y de los grupos de enfermos que

presentaban las variables que en este primer análisis habían presentado una asociación estadísticamente significativa.

Para identificar los factores pronósticos independientes se utilizó la regresión de riesgos proporcionales o de Cox (304-305) en los que se incluían, sucesivamente, los factores pronósticos estadísticamente significativos identificados mediante el test de Mantel-Cox. Los valores de p menores o iguales a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

TABLA 1: VARIABLES ESTUDIADAS E INTRODUCIDAS EN LA BASE DE DATOS

A) Datos epidemiológicos:

- sexo
- fecha de nacimiento
- Primer síntoma
- Fecha al inicio de la enfermedad
- Fecha al diagnóstico

B) Fenómeno de Raynaud:

- existencia / no existencia de fenómeno de Raynaud

C) Capilaroscopia:

- patrón activo
- patrón lento

D) Afección cutánea:

- fecha de inicio
- afección difusa/ limitada/ sine/ preesclerodermia
- úlceras isquémicas
- calcicosis
- telangiectasias
- Discromias

E) Afección osteomuscular:

- fecha de inicio
- artralgias
- artritis
- acroosteolisis
- miopatía
- determinaciones enzimáticas: CPK, aldolasa, LDH y GOT

TABLA 1 (CONTINUACIÓN)

F) Afección digestiva:

- fecha de inicio
- disfagia
- pirosis retroesternal
- manometría esofágica:
 - hipomotilidad de los 2/3 inferiores del esófago
 - hipotonía del esfínter esofágico inferior
 - disminución del peristaltismo esofágico
- diarrea (breath test)

G) Afección respiratoria:

- fecha de inicio EPID/ HTAP
- disnea
- tos
- Rx tórax:
 - existencia de patrón intersticial
- PFR:
 - Patrón ventilatorio restrictivo
- TACAR
 - existencia de patrón intersticial
- Ecocardiograma-Doppler:
 - PAPs >40 mmHg
- Cateterismo derecho.
 - PAPm >25 mmHg

H) Afección cardiológica:

- fecha de inicio
- ICI
- ICD
- cardiopatía isquémica

TABLA 1 (CONTINUACIÓN)

- ECG
 - arritmias
 - alteraciones de la conducción intraventricular
- Ecocardiograma-Doppler:
 - valvulopatías
 - derrame pericárdico
 - engrosamiento de músculos papilares
- gammagrafía cardiaca con talio-201
 - zonas de hipocaptación reversibles tras la estimulación con frío.
- Ventriculografía
 - FEVI < 50%
 - FEVI < 40%

- I) Afección renal:
 - fecha de inicio
 - Sedimento orina:
 - hematuria
 - proteinuria > 500mg/día
 - Insuficiencia renal crónica
 - CRE

- J) Otras afecciones:
 - síndrome seco
 - alteraciones del sistema nervioso periférico
 - función tiroidea

- K) Determinaciones analíticas:
 - ANA:
 - título
 - patrón: moteado, homogéneo, nucleolar

TABLA 1 (CONTINUACIÓN)

- Ac anti-ENA:
 - RNP
 - Ro
 - La
 - Sm
- ACA y Ac anti-Topoisomerasa I
- Ac anticardiolipina
- factor reumatoideo
- complemento.

IV- RESULTADOS.

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO CLÍNICO BIOLÓGICO.

1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES.

El estudio incluyó un grupo de 317 pacientes diagnosticados de ES entre 1976 y 2007 y seguidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital Vall d'Hebrón, 286 mujeres (90.3%) y 31 hombres (9.7%), con una relación de 9 mujeres por cada hombre. La edad media de inicio de la enfermedad fue $43,23 \pm 16$ años y la edad al diagnóstico del $51,69 \pm 15$ años. El tiempo de evolución desde el inicio de la ES hasta el diagnóstico fue de $8,4 \pm 10,1$ años. El 67% (214) cumplían los criterios de ARA. Durante el seguimiento fallecieron 66 enfermos (20.8%).

1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS.

1.2.1. Fenómeno de Raynaud.

En 287 pacientes (90.5%) el fenómeno de Raynaud fue el primer signo de enfermedad (Tabla 1). Teniendo en cuenta los subtipos cutáneos en 175 pacientes con ES limitada (55% del total), 46 con ES difusa (14.5%), 43 con sine esclerodermia (13.5%) y 23 con preesclerodermia (7.2%) el fenómeno de Raynaud fue la manifestación inicial de la enfermedad. El 49,8% (158) de los pacientes presentaron úlceras isquémicas en los pulpejos de los dedos.

1.2.2. Capilaroscopia

A 274 pacientes se les realizó capilaroscopia del lecho ungueal. Los patrones fueron sugestivos de ES en el 80% de los casos (253 pacientes). El patrón capilaroscópico activo lo presentaron 41 pacientes (15%) y el patrón lento 212 pacientes (77.4%). Entre las pacientes que presentaron patrón lento se encontraba que el 48.9% pertenecían al subgrupo cutáneo de ES limitada (134), 9.1% de ES difusa (25), 12% de Sine (33) y 7.3% de preesclerodermia (20). En cuanto al patrón activo se objetivó que el 6.6% (18) de pacientes pertenecían al subgrupo cutáneo de ES difusa, el 8% (22) a ES

limitada, el 4% (1) a Sine esclerodermia y no se presentaba en ningún paciente con preesclerodermia. (Tabla 2).

1.2.3. Afección cutánea

El 78% (250) de los enfermos presentaron esclerosis de la piel . La induración cutánea fue el primer síntoma de la enfermedad en 5 casos.

La distribución de los enfermos según la extensión de la esclerosis cutánea fue de la siguiente manera: 185 (58%) presentaban ES limitada, 64 (20.1%) ES difusa, 44 (14%) esclerodermia sine esclerodermia y 24 (7.5%) preesclerodermia.

El 70.2% (224) de los pacientes presentaban telangiectasias.

1.2.4. Afección osteomuscular.

El 69% (220) de los pacientes presentaron manifestaciones músculo-esqueléticas en el transcurso de la enfermedad. Las artralgiás fueron el síntoma más frecuente, registrándose en el 58.9% (188) de los pacientes, siendo en 11 pacientes la manifestación inicial de la enfermedad. Entre los pacientes que presentaban artralgiás se encontraban 109 con ES limitada (58%), 47 con ES difusa (25%), 25 con Sine esclerodermia(13.3%) y 7 con preesclerodermia (3.7%). Los signos de artritis se detectaron en 49 pacientes (15.4%).

Las alteraciones miopáticas se evidenciaron en 21 pacientes (6,6%), tratándose de una miopatía no inflamatoria en el 4.1% (13) y de una miopatía inflamatoria en el 2.5% (8). El 3.1% (10) de los pacientes presentaban roces tendinosos.

Las radiografías de manos, codos y pies pusieron de manifiesto: calcicosis en el 21.9% de los enfermos (70) y acroosteolisis en el 10% (32). (tabla 3).

1.2.5. Afección digestiva.

El 73.4% (234) de los enfermos presentaban afección digestiva. La afección esofágica fue la más frecuente presentándola un 53.5% (171) de los pacientes. Teniendo en cuenta los subgrupos cutáneos encontramos un 59.1% (110) de los pacientes con ES limitada, un 64.1% (41) de los pacientes con ES difusa y un 12.5% (20) de los pacientes con sine esclerodermia que presentaban afección esofágica. El síntoma más frecuente

fue la pirosis (43.8% de los pacientes), seguido de la disfagia (39.5% de los pacientes). En 5 pacientes (1.6%) se encontró esófago de Barret secundario a reflujo gastroesofágico crónico.

En el 11.9% (38) se evidenció hipotonía gástrica y el 4.1% (13) presentó síndrome de malabsorción intestinal por sobrecrecimiento bacteriano.

La alteración de la bioquímica hepática se constató en 20 enfermos (6,2%). 15 pacientes (4.7%) se diagnosticaron de CBP por criterios biológicos con AMA positivos y/o biopsia hepática compatible. (tabla 4).

1.2.6. Afección respiratoria.

El 74% (236) de los enfermos tenían afección respiratoria. Entre los síntomas que presentaban destacaba: disnea (I-IV) presente en el 43.2% (137) de los enfermos y tos en el 25.7% (82) de los enfermos.

La auscultación respiratoria de los enfermos con afección respiratoria evidenció la presencia de cruídos en el 29.5% de los casos (94).

Fueron diagnosticados de EPID el 46.9% de los enfermos (150). Analizándolo por subgrupos cutáneos fueron diagnosticados de EPID el 46.8% (87) de los enfermos con ES limitada, el 73.4% (47) de los enfermos con ES difusa y el 35.6% (16) de los enfermos con sine esclerodermia. El TACAR mostró patrón en vidrio deslustrado en el 37% de los casos (68 pacientes) y patrón reticular en el 19.4% (62 pacientes). Se realizaron PFR a 256 enfermos. La CVF fue $\leq 70\%$ del valor esperado en 73 (28.5%).

Presentaron HP el 19.1% (61) de los enfermos, quedando distribuidos de la siguiente manera según el subtipo cutáneo: el 18.8% (35) de los pacientes con ES limitada, el 20.3% (13) de los pacientes con ES difusa y el 28.9% (13) de los pacientes con sine esclerodermia. Se realizó ecocardiograma-Doppler a 156 enfermos, la PAPs fue ≥ 40 mmHg en 68 enfermos (43.6%). El cateterismo cardiaco derecho se realizó en 22 pacientes siendo la PAPm ≥ 25 mmHg (HTAP) en 17 (77.3%). (tabla 5).

1.2.7. Afección cardiaca.

La afección cardiológica se constató en 172 (53.9%) enfermos. Entre ellos, 6 (1.9%) presentaban pericarditis, 69 (21.6%) cardiopatía isquémica y 67 (21%) alteraciones de la conducción cardiaca en el ECG. No hubo diferencias estadísticamente

significativas en cuanto a la existencia de afección cardíaca entre los diferentes subtipos cutáneos. (tabla 6).

1.2.8. Afección renal.

La afección renal se evidenció en 21 enfermos (6.6%), 14 de ellos reunían criterios de crisis renal esclerodérmica y 7 presentaban una insuficiencia renal de instauración lenta. Tanto la afección renal en general como la existencia de CRE fue significativamente más frecuente en los enfermos con ES difusa (15.6%) que en los enfermos con ES limitada (1.6%) y Sine esclerodermia (2.2%), siendo el 71.4% de las CRE registradas en paciente con ES difusa.

1.2.9. Otras afecciones.

El 24.1% (77) de los pacientes refirieron síndrome seco. La existencia de xeroftalmía se comprobó con la práctica de la prueba de Schirmer y rosa de Bengala en todos ellos. El 6.6% (21) presentó algún tipo de neoplasia, 8 neoplasias de mama, 1 neoplasia de riñón, 2 neoplasias de endometrio, 2 neoplasias hematológicas, 4 neoplasias de pulmón, 2 neoplasias de colon y 2 neoplasias de tiroides.

1.2.10. Características analíticas e inmunológicas.

Se determinaron los ANA en todos los pacientes y resultaron positivos en 306 (95.9%) casos. Los patrones de IFI que se encontraron fueron: 173 (58.6%) patrón moteado, 55 (18.6%) patrón centromérico, 33 (11.2%) patrón homogéneo, 28 (9.5%) patrón nucleolar, 5 (1.7%) patrón homogéneo/moteado y 1 (0.3%) patrón nucleolar/moteado.

Los anticuerpos anti-RNP se determinaron en 261 enfermos, resultando positivos en 5 (1.9%). Se encontró positividad para los anticuerpos anti-Sm también en 5 casos (1.9%). Los anticuerpos anti-Ro fueron positivos en 29 enfermos (10.4%) y los anticuerpos anti-La en 4 enfermos (1.5%).

Los anticuerpos anti-topoisomerasa I se determinaron en 289 enfermos y resultaron positivos en 55 (19%) casos, siendo más frecuentes en el subtipo cutáneo ES difusa (32 enfermos). Los ACA se determinaron en 299 pacientes, siendo positivos en

127 (42.5%), de los cuales 93 enfermos pertenecían al subgrupo cutáneo de ES limitada, 20 a enfermos con sine esclerodermia, 13 a preesclerodermia y 1 a ES difusa.

Los anticuerpos anticardiolipina se determinaron en 25 casos sin detectarlos en ningún paciente.

El factor reumatoide se realizó a 149 enfermos y fue positivo en 44 (29.5%).

Los anticuerpos anti-PM-Scl se determinaron en 48 casos siendo positivos en 5 enfermos (10.4%). (tabla 7)

En la tabla 8 se presentan las características de la serie y de los enfermos según el subtipo cutáneo de ES.

2. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA. ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS.

2.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE SUPERVIVENCIA.

2.1.1. Supervivencia global.

La supervivencia global a los 10 años fue del 93% (0.9-0.96), a los 15 años del 87% (0.82-0.91), a los 20 años del 78% (0.72-0.84) y a los 25 años del 74% (0.68-0.81). (Tabla 9).

En la figura 1 se muestra la curva de supervivencia global.

En la tabla 10 se presenta la supervivencia a los 15 años del comienzo de la enfermedad según variables demográficas, clínicas e inmunológicas.

2.1.2 Supervivencia según subtipos cutáneos.

Se dividieron los enfermos en 4 grupos dependiendo de la extensión de la esclerosis cutánea: ES difusa, ES limitada, sine esclerodermia y preesclerodermia. Según el subtipo cutáneo, la estimación de la supervivencia fue la siguiente: ES limitada a los 5 años: 98% (0.95-1), a los 10 años: 95% (0.91-0.98) y a los 15 años: 89%; para la sine ES la supervivencia fue a los 5 años: 100%, a los 10 años (100%) y a los 15 años: 92% (0.81-1.03); y para la forma difusa, la supervivencia que se estableció a los 10 años fue: 83% (0.73-0.93), a los 15 años 74% (0.61-0.87), a los 20 años: 60% (0.45-0.76) y a los 25 años: 55% (0.38-0.73) (tabla 9). Los pacientes con preesclerodermia no se incluyeron en el estudio de supervivencia. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas (p 0.428) al comparar las curvas de supervivencia de la ES limitada y la Sine esclerodermia por lo que se consideraron de manera conjunta, englobándose bajo el término de ES limitada según la clasificación de LeRoy (1988) y siendo la supervivencia de este grupo: a los 10 años: 96% (0.93-0.98), a los 15 años: 90% (0.85-0.94), a los 20 años: 82% (0.76-0.89) y a los 25 años: 79% (0.72-0.86), que mostraron diferencias estadísticamente significativas con la curva de supervivencia de la ES difusa.

En la figura 2 se muestra la curva de supervivencia por subtipos cutáneos.

2.1.3. Supervivencia según características demográficas, clínicas e inmunológicas.

Se realizó un análisis de supervivencia en el que se estudiaron otras variables definidas por características demográficas, la afección orgánica y el patrón inmunológico (tabla 10). Las variables que se asociaron de forma significativa con un peor pronóstico fueron: el sexo masculino, la esclerosis cutánea difusa, la edad de inicio > 60 años, la FVC < 70%, la existencia de HTAP, la CRE, la afección cardíaca, el patrón “activo” capilaroscópico y la ausencia de anticuerpos anticentrómero. La presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa I no se asoció a un mal pronóstico de forma significativa.

2.2. ANÁLISIS MEDIANTE MODELOS DE REGRESIÓN DE COX.

Para identificar los factores pronósticos se consideraron variables clínicas e inmunológicas. Se valoraron como posibles factores pronósticos tanto la esclerosis cutánea como las afecciones viscerales, el patrón capilaroscópico y la presencia de ACA y anti-Scl-70.

Es estudio de supervivencia realizado con curvas de Kaplan Meier para las diferentes variables fue comparado posteriormente por log-rank obteniendo como variables que se asociaban a una supervivencia más baja: la esclerosis cutánea proximal a codos y rodillas (ES difusa), la afección respiratoria (EPID y/o HTAP), la crisis renal esclerodérmica, la afección cardíaca, el patrón activo capilaroscópico y la edad superior a 60 años al inicio y al diagnóstico de la enfermedad.

3. DEFINICIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS INDEPENDIENTES.

Con las variables significativas del estudio de supervivencia se realizó el estudio de los factores pronósticos utilizando la regresión de riesgo proporcionales o de Cox. En el análisis univariable se asociaron a supervivencias menores los siguientes factores: pertenecer al subgrupo cutáneo de ES difusa, la edad ≥ 60 años al inicio de la enfermedad y al diagnóstico de la enfermedad, presentar afectación respiratoria (tanto EPID como HTAP), la afección cardíaca, presentar patrón activo en la capilaroscopia y presentar una CRE. (Tabla 11).

Tal y como puede observarse en la tabla 12, según el análisis multivariable el subtipo cutáneo ES difusa, la edad superior a 60 años al inicio de la enfermedad, la presencia de fibrosis pulmonar, la hipertensión arterial pulmonar y el desarrollo de una crisis renal esclerodérmica mantuvieron su poder predictivo siendo factores pronósticos independientes a las otras variables. (figura 3). En la tabla 13 podemos ver la supervivencia condicionada a las variables pronósticas.

TABLA 1: RESULTADOS: SÍNTOMAS DE INICIO.

	ES Limitada	ES difusa	Sine ES	Preesclero.	Total
Fenómeno de Raynaud	175 (55%)	46 (14.5%)	43 (13.5%)	23 (7.2%)	287 (90.3%)
Esclerosis cutánea	1 (3%)	4 (1.3%)	0	0	5 (1.6%)
Artralgias	3 (0.9%)	7 (2.2%)	0	1 (0.3%)	11 (3.5%)
Tumefacción en manos o artritis	2 (0.6%)	5 (1.6%)	0	0	7 (2.2%)
Edemas	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.6%)
Fibrosis pulmonar/ Patrón intersticial	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)
Pirosis	2 (0.6%)	0	0	0	2 (0.6%)
Astenia	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
Telangiectasias	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)

TABLA 2: RESULTADOS: CAPILAROSCOPIA

	ES limitada	ES difusa	Sine ES	Preesclero.	Total
Patrón lento	134 (48.9%)	25 (9.1%)	33 (12%)	20 (7.3%)	212 (77.4%)
Patrón activo	18 (6.6%)	22 (8%)	1 (0.4%)	0	41 (15%)
Sin patrón/normal	10 (3.6%)	1 (17.5%)	7 (15%)	3 (1.1%)	21 (7.7%)

TABLA 3: RESULTADOS: AFECCIÓN OSTEOMUSCULAR

	ES limitada	ES difusa	Sine ES	Preesclero.	Total
Artralgias	109 (34.2%)	47 (14.7%)	25 (7.8%)	7 (2.2%)	188 (58.9%)
Artritis	25 (7.8%)	19 (6%)	5 (1.6%)	0	49 (15.4%)
Miopatía no inflamatoria	5 (1.6%)	6 (1.9%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	13 (4.1%)
Miopatía inflamatoria	3 (0.9%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	0	8 (2.5%)
Roces tendinosos	2 (0.6%)	8 (2.5%)	0	0	10 (3.1%)
Osteolisis	18 (5.6%)	14 (4.4%)	0	0	32 (10%)

TABLA 4: RESULTADOS: AFECCIÓN DIGESTIVA

	ES limitada	ES difusa	Sine ES	Total
Afección esofágica	110 (34.5%)	41 (12.9%)	20 (6.3%)	171 (53.5%)
Disfagia	77 (24.1%)	33 (10.3%)	16 (5%)	126 (39.5%)
Pirosis	92 (28.8%)	32 (10%)	16 (5%)	140 (43.8%)
Esófago de Barrett	3 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	5 (1.6%)
Hipotonía gástrica	24 (7.5%)	8 (2.5%)	6 (1.9%)	38 (11.9%)
Malabsorción por sobrecrecimiento	6 (1.9%)	6 (1.9%)	1 (0.3%)	13 (4.1%)
Afección hepática	15 (4.7%)	0	5 (1.6%)	20 (6.2%)
Criterios de CBP (biopsia y/o AMA)	9 (2.8%)	0	6 (1.9%)	15 (4.7%)

TABLA 5: RESULTADOS: AFECCIÓN RESPIRATORIA

	ES limitada	ES difusa	Sine ES	Total
Disnea (I, II, III y IV)	78 (56.5%)	37 (26.8%)	22 (15.9%)	137 (43.2%)
Tos	47 (14.7%)	22 (6.9%)	13 (4.1%)	82 (25.7%)
Crujidos	53 (16.6%)	30 (9.4%)	11 (3.4%)	94 (29.5%)
EPID	87 (27.3%)	47 (14.7%)	16 (5%)	150 (46.9%)
Vidrio deslustrado	36 (19.6%)	26 (14.1%)	6 (3.3%)	68 (37%)
Patrón reticular	32 (10%)	25 (7.8%)	5 (16%)	62 (19.4%)
HTAP	35 (11%)	13 (4.1%)	13 (4.1%)	61 (19.1%)

TABLA 6: RESULTADOS: AFECCIÓN CARDIOLÓGICA.

	ES limitada	ES difusa	Sine ES	Preesclero.	Total
Pericarditis	5 (1.6%)	1 (0.3%)	0 (7.8%)	0 (2.2%)	6 (1.9%)
Cardiopatía isquémica	43 (13.5%)	12 (3.8%)	13 (4.1%)	1 (0.3%)	69 (21.6%)
Alteraciones de la conducción.	46 (14.4%)	14 (4.4%)	7 (2.2%)	0 (0.3%)	67 (21%)

TABLA 7: RESULTADOS: ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS

	ES limitada	ES difusa	Sine ES	Preesclero.	Total
ANA (patrón:)	180 (56.4%)	61 (19.1%)	41 (12.9%)	24 (7.5%)	306 (95.9%)
· centromérico	37 (12.5%)	0	12 (4.%)	6 (2.0%)	55 (18.6%)
· homogéneo	14 (4.7%)	17 (5.8%)	2 (0.7%)	0	33 (11.2%)
· moteado	109 (36.9%)	34 (11.5%)	17 (5.8%)	13 (4.4%)	173 (58.6%)
· nucleolar	13 (4.4%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	28 (9.5%)
· homogéneo/moteado	2 (1.1%)	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	5 (1.7%)
· nucleolar/moteado	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Factor reumatoide	24 (16.1%)	7 (4.7%)	9 (6%)	4 (2.7%)	44 (29.5%)
Ac. Anticentrómero	93 (31.1%)	1 (0.3%)	20 (6.7%)	13 (4.3%)	127 (42.5%)
Ac. Antitopoisomerasa I	17 (5.9%)	32 (11.1%)	3 (1%)	3 (1%)	55 (19%)
Ac. Anti-RNP	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	5 (1.9%)
Ac. Anti-Ro	16 (5.7%)	8 (2.9%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	29 (10.4%)
Ac. Anti-La	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	4 (1.5%)
Ac. Anti-Sm	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
Ac. Pm-Scl	3 (6.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0	5 (10.4%)

TABLA 8: RESULTADOS: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS.

		Subtipos cutáneos			TOTAL
		Limitada	Difusa	Sine esclerodermia	
Sexo	Hombres	19 (10.2%)	7 (10.9%)	3 (6.7%)	31 (9.7%)
	Mujeres	167 (89.8%)	57 (89.1%)	42 (93.3%)	286 (90.3%)
Edad al inicio	(media ± DT)	44.7±15.9	40.2±14.7	46.8±17.2	43.2±16.2
Edad al dx.	(media ± DT)	54.5±14.1	44.3±15.3	55.2±15.1	51.6±15.3
Tiempo desde el inicio	al dx.	9.8±10.5	4.1±7.2	8.6±11.0	8.4±10.1
Tiempo desde el inicio	al exitus	21.1±12.2	15.1±12.8	19.2±7.6	19.0±12.3
Criterios ARA		144 (77.4%)	64 (100%)	6 (13.3%)	214 (67.1%)
Af. pulmonar	EPID	87 (46.8%)	47 (73.4%)	16 (35.6%)	150 (47.3%)
	CVF≤70%	35 (23%)	27 (52.9%)	11 (28.9%)	73 (28.5%)
	HTAP	35 (18.8%)	13 (20.3%)	13 (28.9%)	61 (19.1%)
Af. esofágica		110 (59.1%)	41 (64.1%)	20 (44.4%)	171 (54.5%)
Af. cardíaca		106 (57%)	37 (57.8%)	26 (57.8%)	169 (53.9%)
	C. isquémica	43 (23.1%)	12 (18.8%)	13 (28.9%)	68 (21.6%)
Af. renal	CRE	3 (1.6%)	10 (15.6%)	1 (2.2%)	14 (4.4%)
Úlceras		94 (50.5%)	52 (81.3%)	7 (15.6%)	153 (49.5%)
Calcinosis		48 (25.8%)	17 (26.6%)	5 (11.1%)	70 (21.9%)
Af. osteo-ms.	Roces tendinosos	2 (1.1%)	8 (12.5%)	0 (0%)	10 (3.1%)
	Miopatía inflam.	3 (1.6%)	4 (6.3%)	1 (2.2%)	8 (2.5%)
Sd. seco		56 (30.1%)	12 (18.8%)	6 (13.3%)	74 (24.1%)
Capilaroscopia	Patrón lento	134 (82.7%)	25 (52.1%)	33 (80.5%)	192 (77.4%)
	Patrón activo	18 (11.1%)	22 (45.8%)	1 (2.4%)	41 (15%)
Anticuerpos	ANA	180 (96.8%)	61 (95.3%)	41 (91.1%)	282 (95.9%)
	Anti SCL-70	17 (10.1%)	32 (56.1%)	3 (7.1%)	52 (19%)
	ACA	93 (53.1%)	1 (1.7%)	20 (46.5%)	114 (42.5%)

Dx: Diagnóstico.

DT: Desviación Típica.

Af.: Afección.

Osteo-ms: osteo-muscular.

C. isquémica: Cardiopatía isquémica.

TABLA 9: RESULTADOS: SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON ES A LOS 10, 15, 20 Y 25 AÑOS POR SUBTIPOS CUTÁNEOS.

		Supervivencia			
		10 años	15 años	20 años	25 años
Subtipos	Difusa	83%	74%	60%	55%
Cutaneos	Limitada + Sine	96%	90%	82%	79%
Global		93%	87%	78%	74%

TABLA 10: RESULTADOS: Esclerodermia. Supervivencia a los 15 años del comienzo de la enfermedad en una serie de 317 pacientes, según variables demográficas, clínicas e inmunológicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

	N	Supervivencia (%)	P
Pacientes	293	86	
Sexo: V/M	29/264	69/88	0,024
Subtipos: L/D	185/64	90/74	<0,0001
Edad inicio: <60 / >60 a.	239/54	92/54	<0,0001
FVC: >70 / < 70%	168/125	94/77	<0,002
HTAP: NO/SI	233/60	88/81	0,045
CRE: NO/SI	279/14	91/14	<0,0001
Afección cardíaca: NO/SI	126/167	94/82	0,002
Capilaroscopia: Act/Lent	40/192	75/90	<0,0001
AAcentrómero: NO/SI	161/114	85/92	0,023
Acs. Anti-Scl 70: SI/NO	214/51	96/85	0,08

TABLA 11: RESULTADOS: FACTORES PRONÓSTICOS EN ES.
ANÁLISIS UNIVARIABLE.

Kaplan-Meier			Cox		
	χ^2 Breslow (Generalized Wilcoxon)	<i>p</i>	<i>Exp(B)</i>	(<i>L_{inf}</i> - <i>L_{sup}</i>)	<i>p</i>
Esclero (limitada/difusa)	18,771	0,000	3,226	(1,935-5,378)	0,000
Sexo (mujer/hombre)	5,067	0,024	0,517	(0,255-1,051)	0,068
Edad onset (<60 / >=60)	28,409	0,000	4,911 1,057	(2,666-9,051) (1,038-1,075)	0,000 0,000 *
Edad diag (<60 / >=60)	7,134	0,008	1,637 1,019	(1,019-2,628) (1,000-1,037)	0,042 0,045 *
Afección respiratoria	5,226	0,022	4,077	(1,484-11,197)	0,006
EPID	13,476	0,000	3,325	(1,959-5,644)	0,000
CVF (1- <=70%; 2- >70%)	21,898	0,000	4,001	(2,260-7,083)	0,000
HTAP	4,021	0,045	2,332	(1,444-3,766)	0,001
PAPs (1- <40; 2>=40)	6,194	0,013	4,336	(1,898-9,903)	0,000
Afección cardíaca	9,580	0,002	2,583	(1,383-4,825)	0,003
Patrón capilaroscópico (Lento/Activo)	17,126	0,000	2,283	(1,296-4,022)	0,004
CRE	143,890	0,000	8,546	(4,530-16,120)	0,000

TABLA 12: RESULTADOS: FACTORES PRONÓSTICOS EN ES. ANÁLISIS MULTIVARIABLE.

Factores pronósticos	RR	<i>p</i>
Esclerodermia difusa	2.730	0.001
Edad de comienzo	1.079	0.0001
Fibrosis pulmonar	2.463	0.003
HTAP	2.802	0.0001
Crisis renal	30.062	0.0001

TABLA 13: RESULTADOS: SUPERVIVENCIA SEGÚN LAS VARIABLES PRONÓSTICAS INDEPENDIENTES.

Factores pronósticos	Supervivencia			
	10 años	15 años	20 años	25 años
ES difusa	83% (0.73-0.93)	74% (0.61-0.87)	60% (0.45-0.76)	55% (0.38-0.73)
Edad \geq 60 años	88% (0.81-0.95)	75% (0.65-0.85)	69% (0.58-0.81)	65% (0.52-0.77)
EPID	90% (0.84-0.95)	80% (0.73-0.88)	70% (0.61-0.79)	63% (0.53-0.73)
HTAP	91% (0.83-0.99)	82% (0.71-0.93)	66% (0.52-0.8)	60% (0.44-0.75)
CRE	29% (0.05-0.52)	14% (-0.04-0.33)	14% (-0.04-0.33)	14% (-0.04-0.33)

FIGURA 1: RESULTADOS: CURVA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN LA ES.

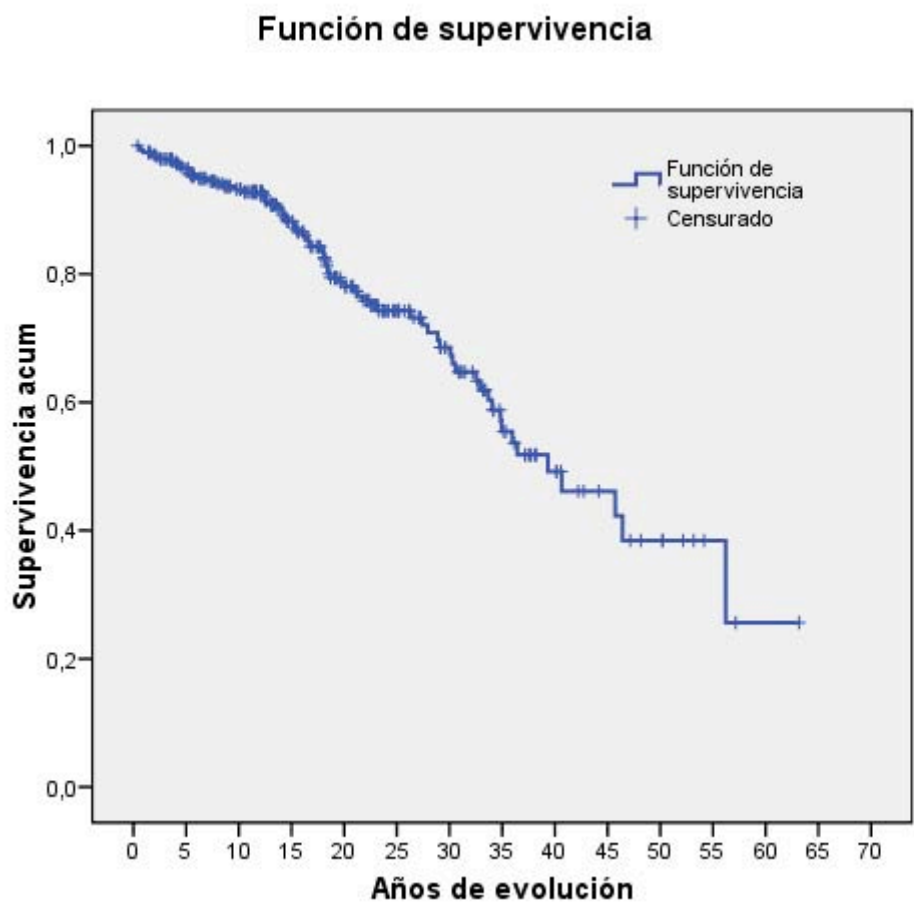


FIGURA 2: RESULTADOS: CURVA DE SUPERVIVENCIA POR SUBTIPOS CUTÁNEOS.

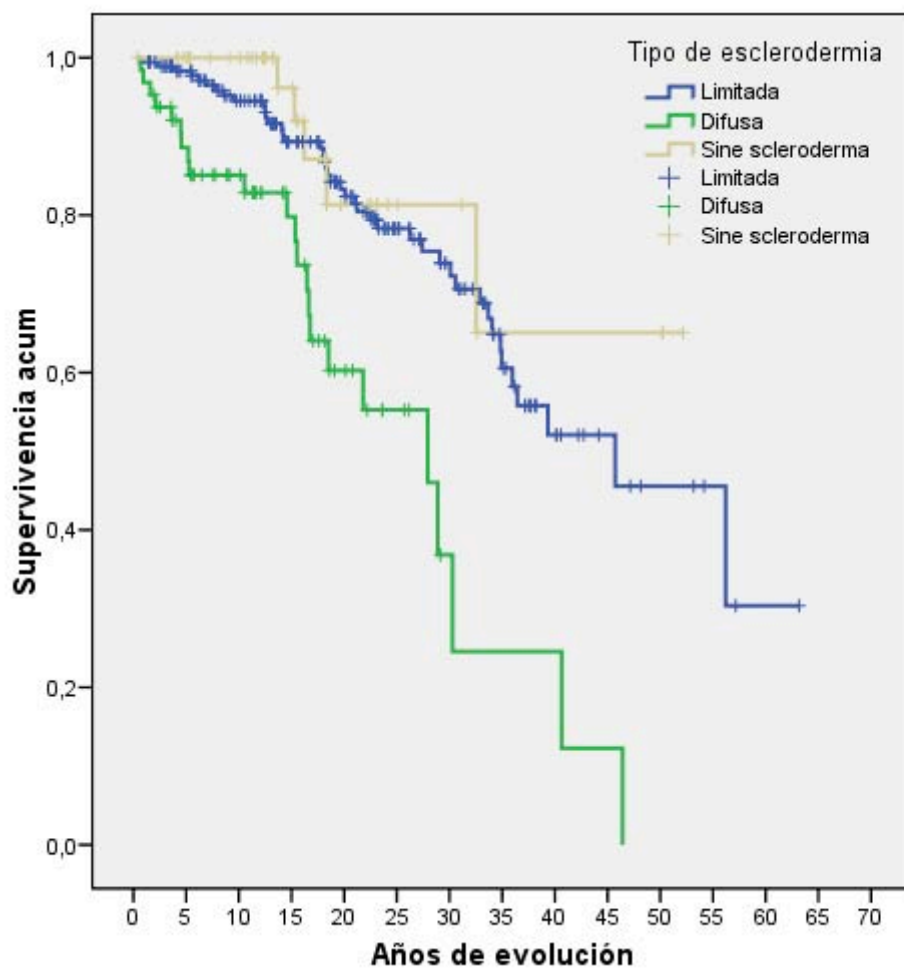
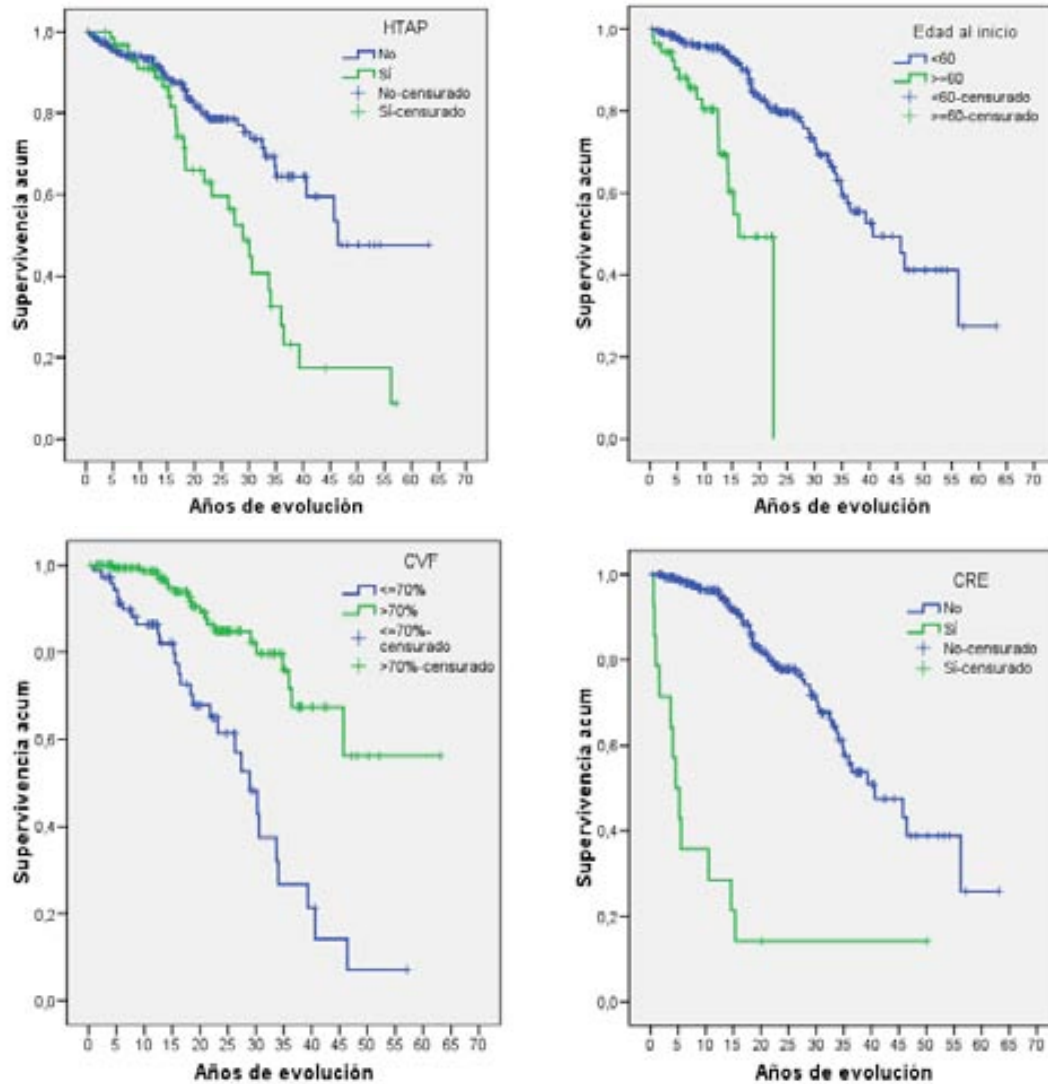


FIGURA 3: RESULTADOS: CURVAS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS.



V.- DISCUSIÓN

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO CLÍNICO BIOLÓGICO.

1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES.

Hasta el momento existen pocos estudios epidemiológicos de ES, de tal manera que recientemente se ha publicado una revisión sistemática de la literatura en la que sólo se han podido analizar 32 estudios de todos los continentes excepto de África (37).

La ratio hombre, mujer difiere en los diferentes estudios pero en todos ellos hay un claro predominio del sexo femenino. Entre los pacientes de la serie existía un claro predominio del sexo femenino sobre el masculino guardando una relación 9:1. En efecto, la ES es una enfermedad con una mayor incidencia en mujeres ya que, en la mayoría de trabajos publicados, la relación de mujeres respecto al sexo masculino varía entre 2:1 a 15:1.

Steen et al (92) observó que el predominio de las mujeres era más marcado en los grupos de población más jóvenes que en los mayores (3.8 versus 2.4:1). Esta diferencia, sin embargo, no es tan evidente como en el lupus eritematoso sistémico donde la incidencia en mujeres jóvenes es de 6 a 10 veces mayor que en los hombres de la misma edad (338). Esta diferencia en la ratio, pone en evidencia que los factores hormonales tienen poca implicación en la patogenia de la ES.

En comparación, la relación mujer/hombre en nuestro grupo era mayor que en otros estudios ingleses (306) y americanos (93) pero similar a los reportados por otros estudios mediterráneos (54, 97, 307, 308) y menor que en series de estudios del norte de Europa (309).

La edad media en el momento del diagnóstico se situó al inicio de la 5ª década de la vida pero la variación fue amplia ya que se diagnosticaron de ES enfermas desde 15 hasta 80 años.

En los estudios epidemiológicos se observa que la incidencia de la ES aumenta con la edad. Así en el estudio realizado por Steen et al (92) las tasas más altas de ES se observaron en el grupo de mujeres negras entre los 45 y 54 años y en el grupo de mujeres blancas entre los 55 y 64 años. El diagnóstico de la enfermedad en edades más tempranas en el grupo de mujeres de raza negra también lo observaron Mayes et al (93). En este estudio el pico de incidencia más alto se situaba en el grupo de edades

comprendidas entre los 65 y 74 años para las mujeres de raza blanca. Sin embargo, en el estudio realizado en Lugo el grupo de mujeres con edades comprendidas entre los 45-64 años eran las que tenían una incidencia más alta de ES (31/millón/año) (90).

Los factores raciales y étnicos tienen también un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad no sólo por conferir una diferente susceptibilidad a la misma sino también por determinar una diferente expresividad clínica e inmunológica. En diferentes estudios en EUA se ha observado que en la raza negra, la tasa de incidencia de la ES es más elevada que en la raza blanca (107). Además hay un claro predominio del subtipo ES difusa y por lo tanto, la enfermedad es más grave y se diagnostica en edades más tempranas que en la raza blanca (91-93, 106).

La duración media de la enfermedad se consideró desde la fecha de inicio de la enfermedad (aparición del primer síntoma) lo que hace que la supervivencia estimada sea mayor que en otros estudios donde se considera desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad. Así, Barnett (40), Giordano (41) y Kostis (51) consideran como fecha de referencia el inicio del FR. Medsger (310), Bennet (311), Peters-Golden (49) y Clements (312) toman como referencia la fecha en que se realiza el diagnóstico de ES.

Sin duda, el fenómeno de Raynaud es el primer síntoma de la enfermedad en la mayoría de enfermos pertenecientes al subtipo de ES limitada y nosotros consideramos que es el inicio de la enfermedad y que por tanto debe realizarse la estimación desde este momento, ello conlleva que las supervivencias en las series que realizan el cálculo desde la fecha de inicio del fenómeno de Raynaud sean mayores que los estudios que utilizan como fecha de referencia el momento del diagnóstico que en ocasiones puede ser varios años después del inicio de enfermedad. Recientemente el profesor Medsger defiende que en el subtipo de ES difusa también tiene que considerarse el fenómeno de Raynaud como primer síntoma cuando es la primera manifestación de la enfermedad (aproximadamente el 40% de los enfermos) porque si se considera como fecha de inicio de la enfermedad el primer síntoma diferente al fenómeno de Raynaud puede haber transcurrido una media de 5 meses.

1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS.

1.2.1. Fenómeno de Raynaud.

Casi todos los enfermos presentaron FR y en su mayoría como manifestación inicial. En la mayoría de las series publicadas, el FR está presente en prácticamente la totalidad de los enfermos con porcentajes de alrededor del 95% (118) y constituye el primer síntoma en aproximadamente el 70% de los casos. En nuestra sería este porcentaje fue mayor, siendo la manifestación inicial de la enfermedad en el 90% de los casos. La ausencia de FR prácticamente excluye, pues, el diagnóstico de ES. Los pacientes sin FR al inicio de la enfermedad, o con una evolución rápida desde el inicio del FR hasta el diagnóstico, desarrollan una ES difusa, como también ha sido constatado por otros autores (2, 313).

1.2.2. Alteraciones capilaroscópicas.

Las alteraciones capilaroscópicas se evidenciaron, prácticamente, en la totalidad de los enfermos a los que se les realizó la exploración (253 de 274 pacientes). En la literatura revisada se recogen resultados similares. La presencia de dilatación capilar fue más frecuente que la pérdida capilar. Este hallazgo probablemente tenga relación con el mayor porcentaje de enfermos con ES limitada en los que predomina el patrón lento esclerodérmico (143-145).

La visualización de los capilares del lecho ungueal no sólo es importante para determinar los diferentes patrones capilaroscópicos sino también para la valoración de los enfermos con FR aislado en los que el hallazgo de alteraciones capilaroscópicas implica un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad del tejido conjuntivo, concretamente una ES (132).

1.2.3. Afección cutánea.

Se dividieron los enfermos en 4 grupos definidos por la extensión de la esclerosis cutánea (limitada, difusa, sine y preesclerodermia), tal y como se realizó también en el registro RESCLE (327), y que además se asocian a determinadas afecciones viscerales, capilaroscópicas e inmunológicas. El grupo cutáneo con mayor número de enfermos fue

el correspondiente a la ES limitada. Este constituye otro factor determinante a la hora de establecer la supervivencia del grupo, ya que la frecuencia de ES difusa en nuestro grupo (20.1%), asociada con una mayor afectación orgánica y peor pronóstico, era menor que las series de pacientes de los estudios más recientes americanos (35%) (93) y españoles (31%) (308), lo que contribuye a la mayor supervivencia de nuestra serie.

Como en muchos otros estudios, en el estudio de supervivencia se concluyó que el grupo Sine esclerodermia compartía características similares a las del grupo con ES limitada (178).

Sin embargo, la clasificación en 2 subtipos (limitada y difusa) con un pronóstico diferente no siempre se cumple ya que en el subtipo con ES limitada además de poder desarrollar HTAP pueden presentar EPID e incluso CRE ensombreciendo de manera evidente el pronóstico de los enfermos. Por otra parte, algunos casos de ES difusa no presentan afección visceral grave y pueden tener supervivencias mayores que los enfermos con ES limitada.

1.2.4. Afección osteomuscular.

Un elevado número de enfermos (69%) presentaron síntomas osteomusculares a lo largo de su evolución. Las poliartralgias constituyeron la sintomatología más frecuente, si bien en pocos casos fueron la primera manifestación de la ES.

Un porcentaje menor de enfermos presentaron artritis (15.4%) y acroosteolisis (10%) en comparación con otros registros actuales como el del RESCLE (327) en que estaban presentes en el 26.8% y el 21.7% de los enfermos respectivamente. El porcentaje de pacientes con roces tendinosos fue prácticamente igual en las dos series (3.1%).

La afección muscular se evidenció en un número escaso de pacientes tal y como se recoge en otros trabajos.

1.2.5. Afección digestiva

Un alto porcentaje de enfermos (73.7%) presentaban afección digestiva. Los trabajos que utilizan estudios manométricos para detectar las alteraciones esofágicas obtienen resultados similares a estos (169, 180). La pirosis, a diferencia de otros estudios, fue el síntoma digestivo que se registró con más frecuencia (44.5%) (54).

1.2.6. Afección respiratoria.

La incidencia de afección respiratoria (76.5%) fue similar a la que presentan las series de otros autores.

La disnea fue el síntoma más frecuente.

El porcentaje de enfermos con clínica y hallazgos ecocardiográficos sugestivos de HTAP (19.1%) fue superior a otras series estudiadas. Sin embargo, la prevalencia de HAP en la ES varía entre el 4.9 y el 26.7% , dependiendo del grupo de pacientes estudiado y de las pruebas y los criterios diagnósticos utilizados. En el estudio de Wigley et al. la prevalencia fue mayor (26.7%); se estimó mediante ecocardiograma-Doppler, utilizando como punto de corte una presión sistólica del ventrículo derecho > 40 mmHg (199). Por otro lado, Mukerjee et al., partiendo de una cohorte de 722 pacientes con ES a los que realizaron CCD si presentaban una presión sistólica en la arteria pulmonar, por ecocardiograma-Doppler, superior a 35 mmHg, una DLCO <50% del predicho, o una caída de la DLCO de más de un 20% en un año, observaron una prevalencia del 12% (200).

Por otro lado, se registró la existencia de EPID en el 46.9% de los enfermos de nuestra serie. La prevalencia de EPID oscila, en los diferentes estudios realizados, entre el 25 y el 90%, dependiendo de los criterios diagnósticos y la metodología empleada. La EPID es menos frecuente en la forma limitada de la ES que en la difusa. En la valoración inicial se comprueba la presencia de EPID en un 10 y un 50% respectivamente. De todas maneras, hay estudios, como el de Morelli y cols (339) que encontraron una frecuencia semejante en ambos grupos, aunque la intensidad y extensión de la fibrosis (valorada mediante TACAR) fueron mayores en los pacientes con ES difusa.

1.2.7. Afección cardíaca.

Un considerable número de enfermos presentó afección cardíaca (53.9%) que se justifica por la utilización de exploraciones complementarias muy sensibles, tales como el ecocardiograma-Doppler y la gammagrafía cardíaca, que permiten detectar alteraciones cardiológicas subclínicas que en absoluto implican un peor pronóstico..

Estos porcentajes son similares a los que obtienen los autores que utilizan el mismo tipo de técnicas (248, 250-253).

El tipo de afección cardiológica más frecuente fue la cardiopatía isquémica (21.6%) seguida de cerca por las alteraciones de la conducción intracardiaca (21%).

1.2.8. Afección renal

Sólo el 6.6% de los enfermos presentaron afección renal. Resultados similares se obtienen en los estudios más recientes, mientras que en los estudios más antiguos presentaban porcentajes del 30% al 45% de afección renal. Esta discrepancia, puede explicarse, posiblemente, por el menor número de enfermos de ES difusa que presenta esta serie ya que es el subtipo que más alteraciones renales desarrollan, así como por la introducción de el tratamiento con IECAs, considerados como los únicos fármacos capaces de mejorar el pronóstico de estos enfermos (269). De todos los enfermos de la serie con afección renal, 14 presentaron CRE.

1.2.9. Alteraciones analíticas e inmunológicas.

Los ANA fueron positivos en un alto porcentaje de enfermos (95.9%) que al igual que otros se obtiene al utilizar como sustrato para la IFI líneas celulares del tipo Hep-2 (314-317). El patrón de IFI que se detectó con más frecuencia fue el moteado.

El 19% de enfermos presentaban Ac. Anti-Topoisomerasa I. El porcentaje de Ac Anti-Topoisomerasa I recogido en la literatura es variable y tal vez dependa del método utilizado o de las características de los enfermos. Respecto a la distribución por subtipos cutáneos, un 10.1% de los enfermos con ES limitada, un 7.1% de los enfermos con Sine ES y un 13.6% de los enfermos con preesclerodermia presentaron Ac. Anti-Topoisomerasa-I, frente a un 56.1% de los enfermos con ES difusa, lo que confirma la mayor relación entre la presencia de este tipo de autoanticuerpo y el hecho de presentar una ES difusa.

Por el contrario, el porcentaje de positividades para los ACA fue del 42.5%. El 53.1% de los enfermos con ES limitada, el 1.7% de los pacientes con ES difusa, el 46.5% de los pacientes con sine ES y el 56.5% de los pacientes con preES presentaron este autoanticuerpos.

En los últimos años se han realizado estudios en los que se ha valorado por métodos multivariantes el poder predictivo de los dos grandes subtipos frente a los anticuerpos asociados a ES más frecuentes y más ampliamente utilizados (ACA y ATA) (44, 327). Observándose resultados similares. El profesor Medsger (340) defiende el papel primordial que tienen los autoanticuerpos en la ES. A cada anticuerpo se le asocia una serie de manifestaciones clínicas que son particularmente frecuentes. Por ejemplo, los ACA están asociados a ES limitada (95%) y a un mayor riesgo de HTAP en épocas tardías (10%) mientras que los ATA se asocian a un mayor riesgo de EPID tanto en la ES difusa como en la ES limitada.

En cuanto a otros anticuerpos menos específicos, no se demostraron anticuerpos anticardiolipina en los sueros de 25 enfermos (318, 319). En algunos trabajos más antiguos (320, 321) encontraban estos anticuerpos incluso en porcentajes importantes y los implicaban en la patogenia de la enfermedad. Esta discrepancia puede ser debida a que las técnicas que utilizaban estos autores tienen una sensibilidad diferente a la que se utiliza actualmente en nuestro centro.

2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE SUPERVIVENCIA.

La ES es una enfermedad crónica que se caracteriza por una evolución progresiva sin presentar brotes de actividad. Por este motivo la mayoría de trabajos que estudian el pronóstico de la enfermedad toman como medida de referencia la supervivencia de los enfermos y valoran los factores que más influyen en la mortalidad de la serie.

Desde hace más de 70 años se publican trabajos en relación con la supervivencia de los enfermos con ES. Al tratarse de una enfermedad con gran variabilidad en su expresión y evolución clínicas, los porcentajes de supervivencia difieren de manera notable; esta diferencia puede atribuirse a diversas causas, quizás las de mayor influencia son las diferencias existentes entre: los métodos utilizados sobre la supervivencia de la enfermedad, las características clínicas de los pacientes que componen las series; los periodos de tiempo en los que se realizan los trabajos que conlleva una disponibilidad terapéutica y diagnóstica más o menos avanzada; las fechas que se toman como referencia para el cálculo de la supervivencia y, por último, las características demográficas y raciales.

En todos los trabajos publicados hasta el momento actual se observa que los enfermos con ES de una misma serie no presentan una supervivencia homogénea por lo que es necesario realizar una clasificación que divida a los enfermos en diferentes subtipos con un mismo pronóstico y así poder llevar a cabo estrategias terapéuticas más eficaces.

2.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL

En este trabajo se ha estimado una supervivencia global del 93%, 86% y 78% a los 10, 15 y 20 años respectivamente, mayor a la de la mayoría de los estudios previos (40, 47, 93, 306), incluso de estudios europeos de esta última década (300, 307, 309, 322, 323).

Estos resultados pueden explicarse, sobretodo, porque la supervivencia global de la enfermedad ha mejorado en los últimos años, sobretodo de la ES difusa (324). Esto es debido, entre otras causas, al diagnóstico precoz de las afecciones viscerales mediante

métodos de screening en la práctica clínica habitual así como a la aparición de nuevos tratamientos más efectivos y con pautas más agresivas.

Sin embargo también hay que tener en cuenta otros factores que contribuyen a que la supervivencia estimada en nuestro estudio sea mayor, como que la supervivencia se ha estimado a partir del primer síntoma de la enfermedad, así como también la raza (93, 325) y el sexo (93, 307, 309, 325) que están asociados con el pronóstico de la ES, teniendo los pacientes de raza negra y los hombres un peor pronóstico.

Otro factor determinante en la supervivencia de la ES es el subtipo cutáneo. La frecuencia de ES difusa en nuestro grupo (20.1%), asociada con una mayor afectación orgánica y peor pronóstico, era menor que en las series de pacientes de los estudios más recientes americanos (35%) (93) y españoles (31%) (308), que también puede contribuir a la mayor supervivencia de nuestra serie. Sin embargo, hay que tener en cuenta, que nuestro centro es especializado y posiblemente nuestro estudio incluye pacientes con enfermedad más grave que han sido remitidos de otros centros para una evaluación (47).

2.2. SUPERVIVENCIA SEGÚN DIFERENTES GRUPOS CUTÁNEOS

Los pacientes se dividieron en 4 grupos según la extensión de la esclerosis cutánea dando lugar a subgrupos más homogéneos con la misma supervivencia. De esta manera quedaron divididos en enfermos con ES limitada, ES difusa y Sine ES. No se realizó estudio de supervivencia en los pacientes con preesclerodermia.

Una vez realizados estos grupos homogéneos se establecieron comparaciones entre ellos en relación a la diferente supervivencia. Como en muchos otros estudios, la supervivencia no mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar la ES limitada con la Sine ES (89% y 92% respectivamente a los 15 años) (178) por lo que se consideraron de manera conjunta. Al compararlo con el grupo de ES difusa si había diferencias estadísticamente significativas conllevando un peor pronóstico la ES difusa (74% a los 15 años) (85, 300, 308, 309, 322, 323, 326, 330, 331) por su mayor predisposición a la afectación visceral (327-329). Sin embargo, hay que remarcar, como ya van mostrando los estudios más recientes (324), que la supervivencia global de los enfermos con ES ha mejorado considerablemente en la última década (del 85% a los 10 años en 1997 al 93% a los 10 años actualmente) (85), sobretodo de la ES difusa.

En el presente trabajo se consideró de gran importancia la valoración de la afección cutánea como marcador pronóstico ya que la determinación de la extensión de la

esclerosis no comporta la práctica de procedimientos agresivos y, además, constituye la manifestación clínica más importante de la ES. Para establecer el significado pronóstico que posee la extensión de la esclerosi s cutánea se realizaron análisis univariab les y multivariab les en los que además de considerar la esclerosi s cutánea como factor pronóstico se consideraban otras variables de índole visceral e inmunológico, para intentar definir hasta qué punto la extensión de la esclerosi s cutánea era un factor pronóstico independiente.

2.3. SUPERVIVENCIA SEGÚN ESCLEROSIS CUTÁNEA, AFECCIÓN VISCERAL, ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS Y EDAD.

Para identificar los factores pronósticos se consideraron variables clínicas e inmunológicas. Se valoraron como posibles factores pronósticos tanto la esclerosi s cutánea como las afecciones viscerales, el patrón capilaroscópico y la presencia de ACA y anti-Scl-70.

Es estudio de supervivencia realizado con curvas de Kaplan Meier para las diferentes variables fue comparado posteriormente por log-rank obteniendo como variables que se asociaban a una supervivencia más baja: la esclerosi s cutánea proximal a codos y rodillas (ES difusa), la afección respiratoria (EPID y/o HTAP), la crisis renal esclerodérmica, la afección cardíaca, el patrón activo capilaroscópico y la edad superior a 60 años al inicio y al diagnóstico de la enfermedad. Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio RESCLE en que también se asociaron a una menor supervivencia la existencia de afección pulmonar (EPID 0 HTAP), la esclerosi s cutánea difusa, la edad de inicio ≥ 65 años, la afección cardíaca, la CRE y el patrón activo en la capilaroscopia, así mismo también se añadía en este último estudio la presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa I y la ausencia de ACA y el sexo masculino. No se relacionó con una menor supervivencia la edad al diagnóstico > 65 años.

La mayoría de los estudios realizados sobre supervivencia en la ES consideran la forma difusa como factor asociado a una menor supervivencia en la ES. Así, Farmer (332), ya en 1960 observó que las alteraciones esclerodérmicas generalizadas implicaban un mal pronóstico al igual que las afecciones renal y cardíaca y las alteraciones analíticas tales como la VSG superior a 50 mm/1era h y la anemia. Posteriormente, en 1971, Medsger (310) también asocia la forma de ES difusa a una

mayor y más grave afección orgánica y por lo tanto a un peor pronóstico, y Bennet (311), Barnett (40) y Giordano (41) consideran también la esclerosis difusa como un factor de mal pronóstico. Así mismo los estudios realizados en la última década coinciden con los resultados (300, 309, 322, 323).

La afección pulmonar, tanto la existencia de EPID como de HTAP, mostraba una fuerte asociación con un peor pronóstico. Esta asociación está presente en la mayoría de trabajos realizados (300, 309, 322, 323).

La EPID estaba presente en el 47.3% de los enfermos. Ya en estudios previos el patrón ventilatorio restrictivo se había descrito como factor de riesgo (201, 329).

El 19.1% de los enfermos presentaron HTAP. Múltiples estudios realizados hasta el momento apuntan a la HTAP como un importante factor determinante de supervivencia en los enfermos con ES, asociándose a un peor pronóstico (326, 328, 329). Ya Medsger (313) y LeRoy (2) incluyeron en su clasificación de ES la presencia de HTAP como característica del grupo de ES limitada apuntando, además, las implicaciones pronósticas que representaba. Los autores consideraban que la aparición de HTAP en el grupo de enfermos con ES limitada condicionaba una evolución fatal.

Estudios recientes destacan que el tiempo de supervivencia parece reducirse aún más en los pacientes que presentan HTAP asociada a neumopatía intersticial (341).

La afección cardíaca, considerada de manera global, se asociaba a un mal pronóstico como en muchos otros estudios (308, 333). El porcentaje de enfermos con afección cardíaca fue mayor (53.9%) que en otras series más antiguas (30%) (45, 310, 311, 312, 332) pero similar a otras series más recientes, probablemente en relación a que las exploraciones que se utilizaron en estos últimos estudios para descartar la existencia de afección cardíaca (ecocardiograma-Doppler y gammagrafía cardíaca) son mucho más sensibles que las que utilizaban en los estudios más antiguos.

La enfermedad renal en forma de crisis renal esclerodérmica se asoció, de manera estadísticamente significativa, a un mal pronóstico. La mayoría de autores obtienen resultados similares a los nuestros (54, 85, 329, 334) apuntando a una supervivencia del 56% a los 5 años a pesar de la introducción del tratamiento con IECAs.

En relación con las alteraciones inmunológicas, no se encontró asociación entre la presencia de un determinado autoanticuerpo y un peor pronóstico. Sin embargo, otros estudios (135, 136, 335, 336) otorgan a los ACA un valor pronóstico ya que su presencia se asocia a una afección visceral menos importante y por lo tanto una mayor supervivencia. Así mismo, la presencia de Ac anti-Topoisomerasa I se ha correlacionado en la muchos trabajos con una menor supervivencia, a pesar de que nuestros resultados no confirmen esta afirmación. Así pues en el registro RESCLE y EUSTAR la presencia de anti-topoisomerasa I y la ausencia de ACA se relacionaban con un peor pronóstico.

En cuanto al patrón capilaroscópico se encontró asociación entre la existencia de un patrón activo (pérdida de capilares) y una menor supervivencia. Esto es debido a que la existencia de un patrón activo se asocia con la ES difusa por lo que conlleva un peor pronóstico.

En relación con la edad, se observó un peor pronóstico en los enfermos que iniciaron la enfermedad y/o fueron diagnosticados con edades igual o superiores a 60 años. La mayoría de autores han relacionado las edades avanzadas con un mal pronóstico (47, 54, 85, 223, 300, 307, 326). Sin embargo, estos resultados deben ser ajustados respecto a la población general, ya que la supervivencia también disminuye globalmente con la edad. En el estudio de Pérez-Bocanegra et al (337) concluyeron que la edad avanzada al inicio de la enfermedad conllevaba un peor pronóstico incluso en los pacientes que pertenecían al subgrupo de ES limitada.

3. DEFINICIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS INDEPENDIENTES.

En el análisis multivariable se utilizaron todas las variables que eran estadísticamente significativas en el análisis univariable: ES difusa, afección pulmonar, afección cardíaca, CRE, patrón “activo” capilaroscópico y edad al inicio y al diagnóstico ≥ 60 años.

De estos mantuvieron su poder predictivo, siendo factores pronósticos independientes a las otras variables: el subtipo ES difusa, la edad superior a 60 años al inicio de la enfermedad, la afección pulmonar y el desarrollo de crisis renal esclerodérmica.

Estos factores ya se habían estudiado en otras series obteniendo diversos resultados (54, 309, 322). Sin embargo, el estudio de supervivencia realizado recientemente sobre el registro nacional español de enfermos con ES por Simeón Aznar et al, concluye como factores de riesgo independientes los mismos que aparecen en nuestro estudio. Así mismo, el estudio EUSTAR obtuvo resultados similares (308, 333)

El subtipo ES difusa, la CRE y la afección pulmonar (300, 309, 322, 323) se han considerado factores de riesgo independientes para la mortalidad en la mayoría de los estudios realizados. Sin embargo, la edad superior a 60 años al inicio de la enfermedad ha sido considerado como factor de riesgo por algunos grupos (54, 300), mientras que otros han encontrado una mayor mortalidad en pacientes más jóvenes (323). Todas estas diferencias se pueden explicar por diferentes causas: la ES es una enfermedad de baja prevalencia y que tiene gran variabilidad clínica, y por tanto la mayoría de estudios incluyen un número de pacientes no representativo; la existencia de diferencias genéticas entre razas; la falta de definiciones estandarizadas sobre las afecciones orgánicas y la evaluación de los pacientes; el sesgo que puede existir en los estudios de centros especializados y el cambio de las causas de muerte en la ES en la última década.

En resumen, la supervivencia de los enfermos con ES varía en relación con los diferentes subtipos pronósticos que son similares en la mayoría de series estudiadas. Lo importante es crear grupos más homogéneos en función de estos factores pronósticos para un mejor conocimiento y manejo de la enfermedad.

VI. CONCLUSIONES

1.- La ES es una enfermedad con gran variabilidad en su expresión y evolución clínicas, por lo que la supervivencia varía mucho en los diferentes estudios realizados.

2.- La ES es una enfermedad que afecta predominantemente al sexo femenino (9 mujeres por cada hombre) y en la mayoría de casos tiene su inicio entre la 3ª y la 4ª década.

3.- Tanto el fenómeno de Raynaud como las alteraciones capilaroscópicas del lecho ungueal se detectan en la mayoría de enfermos.

4.- La extensión de la esclerosis cutánea permite clasificar a los enfermos en tres grupos: 1) ES limitada, 2) ES difusa y 3) Sine ES. Sin considerar como otro grupo a parte la preesclerodermia, ya que puede evolucionar a alguno de los otros grupos.

5.- La supervivencia global registrada es del 93% a los 10 años, del 87% a los 15 años y del 78% a los 20 años.

6.- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia estimada para la ES limitada y la Sine ES por lo que se consideraron de forma conjunta. La supervivencia es significativamente mayor para el subtipo comprendido por ES limitada y Sine ES que para la ES difusa.

7.- Las características clínico-biológicas que se asociaron a una menor supervivencia fueron: afectación cutánea difusa, afección respiratoria (tanto EPID como HTAP), afección cardíaca, desarrollo de CRE, presencia de patrón “activo” (pérdida de capilares) en la capilaroscopia y la edad de inicio y de diagnóstico de la enfermedad a una edad superior a los 60 años.

8.- Al realizar el estudio multivariable permanecieron como factores de mal pronóstico independientes: la afectación cutánea difusa, la afección respiratoria, el desarrollo de CRE y la edad superior a 60 años al inicio de la enfermedad.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodnan GP, Jablonska S, Medsger TA. Classification and nomenclature of progressive systemic sclerosis. *Rheum Dis* 1979; 5: 5-13.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-05
3. Silver RM, LeRoy EC. Systemic sclerosis (scleroderma). En: Samter M, Tamage DW, Frank DW, Frank MM, ed. *Immunological diseases*. Boston, Little Brown and Company 1988; 1459-1499.
4. Seilbold JR. Scleroderma. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, ed *Textbook in Rheumatology*, 3 ed. Filadelfia, WB Saunders Company 1989; 1215-1235.
5. Rocco VK, Hurd ER. Scleroderma and scleroderma-like disorders. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 16: 22-69.
6. Medsger TA. Systemic sclerosis (scleroderma), eosinophilic fasciitis and calcinosis. En: McCarty DJ, ed. *Arthritis and allied conditions*. Filadelfia, Lea & Febiger 1985: 994-1036.
7. Morrow J, Isenberg D: *Auto-immune rheumatic disease*. Blackwell scientific publications. London 1987: 256-283.
8. Kahaleh MB, LeRoy EC. Effect of scleroderma serum on human fibroblast collagen production: possible selection through profiration. *J Rheumatol* 1986; 13: 99-102.
9. Evans DJ, Cashman SJ, Walport M. Progressive systemic sclerosis: autoimmune arteriopathy. *Lancet* 1987;1: 480-482.
10. Postlewaite AE, Kang AH. Pathogenesis of progressive systemic sclerosis. *J Lab Clin Med* 1984; 103: 506-510.
11. Whitside TL, Worrall JG, Prince RK et al. Soluble mediators from mononuclear cells increase the syntesis of glycosaminoglycan by dermal fibroblast cultures derived from normal subjects and progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 188-197.
12. Kahaleh MB, LeRoy EC. Endothelial injury in sclerodermia. A protease mechanism *J Lab Clin Med* 1983; 101: 553-560.
13. Jason MIV. Systemic sclerosis: a collagen or microvascular disease? *Br Med J* 1984; 288: 1855-1857.
14. Lee EB, Anhalt GJ, Voorhees JJ, Díaz LA. Pathogenesis of scleroderma. Current concepts. *Int J Dermatol* 1984; 23: 85-89.

15. Emerit I. Chromosomal abnormalities in progressive systemic sclerosis. *Clin Rheum Dis* 1979; 5: 201-214.
16. Guiducci S, Giacomelli R, Matucci-Cerinic M. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 520-23.
17. Fleming Jn, Schwartz SM. The pathology of scleroderma vascular disease. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 41-55.
18. Black CM, Myers AR. Current topics in rheumatology. Systemic sclerosis (scleroderma). New York: Gower Medical Publishing Ltd. 1985.
19. Furst DE, Clements PJ, Graze P et al. A syndrome resembling progressive systemic sclerosis after bone marrow transplantation: A model for scleroderma?. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 904-908.
20. Guiducci S, Distler O, Distler JHW et al. Mechanisms of vascular damage in Scc-implications for vascular treatment strategies. *Rheumatology* 2008; 47: v18-v20.
21. Kahaleh B. Vascular disease in scleroderma: mechanisms of vascular injury. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 57-71.
22. Kahaleh B. The microvascular endothelium in scleroderma. *Rheumatology* 2008; 47: v14-v15.
23. Fleischmajer R, Perlish JS. Capillary alterations in scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1980; 2: 161-170.
24. Cuenca R, Fernández-Cortijo, Lima J et al. Estudio del funcionalismo de las plaquetas en el fenómeno de Raynaud primario y en el fenómeno de Raynaud asociado a esclerodermia. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 761-763.
25. Uitto J, Bauer EA, Eisen AZ. Scleroderma increased biosynthesis of triple-helical and type III procollagens associated with unaltered expression of collagenase by skin fibroblasts in culture. *J Clin Invest* 1979; 64: 921-930.
26. Kuroda K, Shinkai H, Gene expression of types I and III collagen, decorin, matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in skin fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 567-72.
27. Peltonen J, Kähäri L, Uitto J et al. Increased expression of type VI collagen genes in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1829-835.
28. Rudnickal, Varga J. Christiano AM et al. Elevated expression of type VII collagen in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Clin invest* 1994; 93: 1709-715.

29. Xu W, LeRoy EC, Smith EA. Fibronectin release by systemic sclerosis and normal dermal fibroblasts in response to TGF- β . *J Rheumatol* 1991; 18: 241-46.
30. Buckingham RB, Prince PK, Rodnan GP. Progressive systemic sclerosis (PSS, scleroderma) dermal fibroblasts synthesize increase amounts of glycosaminoglycan. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 659-69.
31. Whiteside TL, Worrall JG, Prince RK et al. Soluble mediators from mononuclear cells increase the synthesis of glycosaminoglycan by dermal fibroblast cultures derived from normal subjects and progressive systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 188-97.
32. Kitabatake M, Ishikawa H, Maeda H. Immunohistochemical demonstration of proteoglycans in the skin of patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1983; 108: 257-62.
33. Fleischmajer R, Dessau W, Timpl R, Krieg T, Luderschmidt C, Wiestner M. Immunofluorescence analysis of collagen, fibronectin, and basement membrane protein in scleroderma skin. *J Invest Dermatol* 1980; 75: 270-275.
34. Jiménez SA, Derk CT. Following the molecular pathways towards an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Annals of internal medicine* 2004; 140: 37-50.
35. Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC. Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis). *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 17-40.
36. Assassi S, Arnett FC, Reveille JD et al. Clinical, immunologic, and genetic features of familial systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2031-2037.
37. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 223-35.
38. Englert H, Joyner J, Bade R. Systemic scleroderma: a spatiotemporal clustering. *Int Med J* 2005; 35: 228-33.
39. Rodnan GP, Jablonska S, Medsger TA. Classification and nomenclature of progressive systemic sclerosis. *Clin Rheum* 1979; 5: 5-25.
40. Barnett AJ, Miller MH, Littlejohn GO. A survival study of patients with scleroderma diagnosed over 30 years (1953-1983): the value of a simple cutaneous classification in the early stages of the disease. *J Rheumatol* 1988; 15: 276-283.
41. Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, Picilo U, Vatti M. Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. *J Rheumatol* 1988; 13: 911-916.

42. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205.
43. Subcommittee for Scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590.
44. Masi AT,. Classification of systemic sclerosis (scleroderma). Relationship of cutaneous subgroups in early disease to outcome and serologic reactivity. *J Rheumatol* 1988; 15: 894-897.
45. Lally EV, Jiménez SA, Kaplan SR. Progressive systemic sclerosis: mode of presentation, rapidly progressive disease course, and mortality based on analysis of 91 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 18: 1-13.
46. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-576.
47. Altman R, Medsger TA Jr, Bloch D, Michel B. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34: 403-413.
48. Clements PJ, Lachenbruch PA, Cheng S, Simmons M, Sterz M, Furst D. Skin score. A semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1256-1263.
49. Peters-Golden M, Wise R, Hochberg M, Stevens MB, Wigley FM. Carbon monoxide diffusing capacity as predictor of outcome in systemic sclerosis. *Am J Med* 1984; 77: 1027-1034.
50. Wynn J, Fineberg N, Matzer L et al. Prediction of survival in progressive systemic sclerosis by multivariate analysis of clinical features. *Am Heart J* 1985; 110: 123-127.
51. Kostis J, Seibold J, Turkevich D et al. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *Am J Med* 1988; 84: 1007-1015.
52. Ferri C, Bernini L, Cecchetti R et al. Cutaneous and serologic subsets of systemic sclerosis. *J Rheumatology* 1991; 18: 1826-1832.
53. Bulpitt K, Clements P, Lachenbruch P et al. Early undifferentiated connective tissue disease: III. Outcome and prognostic indicators in early scleroderma (systemic sclerosis). *Ann Intern Med* 1993; 118: 602-609.
54. Simeón CP, 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.

55. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from EULAR. Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-28.
56. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1351-358.
57. Rodeheffer RJ, Rommer JA, Wigley F, Smith GR. Controlled double-blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1983; 308: 880-883.
58. Smith JW, McKendry RJR. Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's Phenomenon. *Lancet* 1982; 2: 1299-1301.
59. Marquet R, Vilardell M, Fonollosa V. *Tratado de Medicina Interna. Esclerosis sistémica progresiva*. IDEPSA. ED. Madrid 1984; 943-956.
60. Seibold JR, Matucci-Cerinic M, Denton CP et al. Bosentan reduces the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (suppl II): 90.
61. Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 5-12.
62. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al., for the Scleroderma Lung Study Research Group. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1026-1034.
63. Demedts M, Behr J, Buhl R et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-242.
64. McLaughlin V, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2250-294.
65. Curzio C. (A) *Discussioni Anatomico-Pratique di un raro, e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl'Incurabili, Giovanni di Simone, Napoli, 1753*; (B) *Dissertation Anatomique et Pratique sur une maladie de al peau, d'une espece fort rare et fort singulière. Traducido por Vandermonde, Vicent, París 1755*.
66. Watson R. An account of an extraordinary disease of the skin, ande its cure. Extracted from the Italian of Carlo Curzio; accompanied with letter of the Abbé Nollet, FRS, to Mr William Watson, FRS. *Philos Trans Roy Soc Lond* 1754; 48: 579.
67. Capusan I. Curzio's case of scleroderma. *Ann Intern Med* 1972; 76: 146.

68. Rodnan GP, Benedeck TG. An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann Intern Med* 1962; 57: 305-319.
69. Horteloup P. *De la sclerodermie*. Asselin, Paris, 1865.
70. Lewin G, Heller J. *Die sclerodermie*. Hirschwald, Berlin, 1895.
71. Weber H. Case presentation. *Correspondenzblatt Schweiz Aerzte (Basel)* 1878; 8: 623.
72. Thibierge G, Weissenbach RJ. Une forme de concretion calcaire sous-cutaneis en relation avec la sclerodermie. *Bull Mem Hop Paris* 1910; 30: 10.
73. Ball B. Case presentation : « ...un jeune homme atteint de sclerodactylie, avec tendance a l'envahissement et a la esclerodermie generale... » *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1875; 11: 96.
74. Matsui S. *Uber die pathology of pathogenese von sklerodermia universalis*. *Mitt Med Fakult Kaiserl Univ Tokyo*, 1924; 31: 55.
75. O'Leary PA, Nomland R. A clinical study of one hundred and three cases of scleroderma. *Am J Med Sci* 1930; 180: 95-112.
76. Sellei J. *Die Akrosklerosis (sklerodakylie) und deren symptomenkomplex nebst neueren Untersuchungen bei Sklerodermie*. *Arch Dermato Syphilol (Berl)* 1931; 163: 343-392.
77. Goetz RH. The pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. *Clin Proc J Capetown Postgrad Med Assoc* 1945; 4: 337-392.
78. Tufanelli DL, Winkelmann RK. Difusse systemic sclerosis: a comparison with acrosclerosis. *Ann Intern Med* 1962; 57: 198-203.
79. Winterbauer RH. Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1964; 114: 361-383.
80. Rodnan GP, Medsger TA Jr, Buckingham RB. Progressive systemic sclerosis-CREST syndrome: observations on natural history and late complications in 90 patients (resumen). *Arthritis Rheum* 1975; 18: 43.
81. Fonollosa V, Vilardell M. Esclerosis sistémica (esclerodermia): clasificación y subtipos. *Rev Esp Reum* 1989; 16: 139-145.
82. Johnson SR, Feldman BM, Hawker GA. Classification criteria for systemic sclerosis subsets. *J Rheumatol* 2007; 34: 1855-863.
83. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynaud JP et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 french Canadian patients with emphasis o

- features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine Baltimore* 2002; 81: 154-67.
84. Ferri C, Valentini G, Cozzi F et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine Baltimore* 2002; 81: 139-53.
 85. Simeón CP, Armadans LI, Fonollosa V et al. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 723-28.
 86. Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 1-15.
 87. Walker UA, Tyndall A, Czirják L et al. Matucci-Cerinic and EUSTAR co-authors. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR scleroderma trials and research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754-63.
 88. Medsger Jr TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1971; 74: 714-21.
 89. Walker JG, Pope J, Baron M, Baron M et al. The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1401-409.
 90. Arias-Núñez MC, Llorca J, González-Gay MA et al. Systemic sclerosis in Northwestern Spain. A 19-year Epidemiologic Study. *Medicine* 2008; 87: 272-80.
 91. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 998-1006.
 92. Steen VD, Oddis CV, Conte CG et al. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania: a twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-982. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 441-45.
 93. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J et al. Prevalence, incidence, survival and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2246-255
 94. Mayes M. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29: 239-54.
 95. Geirsson AJ, Steinsson K, Guthmundsson S et al. Systemic sclerosis in Iceland a nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 502-05.
 96. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L et al. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology* 2004; 43: 1129-137.

97. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Siozos C, Tsamandouraki K, Alexiou GA, Drossos AA. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 714-20.
98. Englert H, Small-McMahon J, Davis K. Systemic sclerosis prevalence and mortality in Sydney 1974-1988. *Aust NZJ Med* 1999; 29: 42-50.
99. Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Rs* 1991; 283: 366-71.
100. Airo P, Tabaglio E, Frassi M et al. Prevalence of systemic sclerosis in valtrompia in northern Italy. A collaborative study of rheumatologists and general practitioners. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 878-80.
101. Silman AJ, Howard Y, Hicklin AJ et al. Geographic clustering of scleroderma in south and west London. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 92-6.
102. Arnett FC, Howard RF, Tan F. Increased prevalence of systemic sclerosis in a native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1362-370.
103. Maricq HR, Winrich MC, Keil JE et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 998-1006.
104. Steen VD, Oddis CV, Conte CG et al. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania : a twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 441-45.
105. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J et al. Prevalence, incidence, survival and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2246-255.
106. Medsger TA Jr, Masi AT. The epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma) among male US veterans. *J Chronic Dis* 1978; 31: 73-85.
107. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 734-42.
108. McNeilage LJ, Youngchaiyud Y, Whittingham S. Racial differences in antinuclear antibody patterns and clinical manifestations of scleroderma. *Arthritis Rheum* 1989;32: 54-60.
109. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S et al. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1359-362.
110. Feghali-Bostwick C, Medsger TA Jr, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease an high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1956-963.

111. Black CM, Welsh KI, Maddison PJ et al. HLA antigens, antibodies and clinical subsets in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 267-71.
112. Gladman D, Kung T, Siannis F et al. HLA markers for susceptibility and expression in scleroderma. *J Rheumatol* 2005; 32: 1481-487.
113. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups : a comparison of clinical, sociodemographic, serologic and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 332-46.
114. Simeón CP, Fonollosa V, Palou E et al. Association of HLA class II genes with systemic sclerosis in spanish patients. *J Rheumatol* 2009 en prensa.
115. Kuwana M, Kaburiaki J, Okano Y et al. HLA-DR an DQ genes control the autoimmune response Tt DNA topoisomerase I in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest* 1993; 92: 1296-301
116. Fonollosa V, Vilardell M. Esclerodermia (esclerosis sistémica). *Tratado de medicina interna. IDEPSA. Ed. Madrid* 1988: 913-925.
117. Rodnan GP. The natural history of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Bull Rheum Dis* 1963; 13: 301-304.
118. Rodnan GP. Progressive systemic sclerosis (scleroderma). En McCarthy DJ. Ed. *Arthritis and allied conditions. Filadelfia, Lea & Febiger, 1979: 762-809.*
119. Tumulty PA. Topics in clinical medicine. Clinical synopsis of scleroderma, simulator of other diseases. *Johns Hopkins Med J* 1968; 122: 236-246.
120. Fonollosa-Pla V, Simeón-Aznar CP, Vilardell-Tarrés M. Fenómeno de Raynaud en la esclerodermia: algo más que un vasoespasmo. *Med Clin (Barc)* 2008; 9: 24-7.
121. Hummers LK, Wigley FM. Scleroderma. En “Rheumatology: Current diagnosis an treatment”. Eds. Imboden J, Hellmann D, Stone J. Ed. McGraw-Hill, New York, 2007.
122. Bowling JCR, Dowd PM. Raynaud’s disease. *Lancet* 2003; 361: 2078-080.
123. Fessel WJ. *Rheumatology for clinicians. New York, Grune & Stratton* 1975.
124. Birnstingl M. The Raynaud syndrome. *Postgrad Med J* 1971; 47: 297-310.
125. Harper FE, Maricq HR, Turner RE et al. A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Am J Med* 1982; 72: 883-888.

126. Maricq HR, Harper FE, Khan MM et al. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1: 195-198.
127. Maricq HR, Spencer-Geen G, LeRoy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. *Am J Med* 1976; 61: 862-870.
128. Campbell PM, LeRoy EC. Raynaud phenomenon. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 16: 92-103.
129. Fitzgerald O, Hess EV, O'Connr GT, Spencer-Green G. Prospective study the evolution of Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1988; 84: 718-726.
130. Marquet R, Vilardell M. Capilaroscopia. *Med Clin (Barc)* 1986; 86: 380-382.
131. 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; 533-536.
132. Rivera J, López JP, Alvaro JM, Sabando P Ossorio C. Microscopía capilar del pliegue ungueal en el fenómeno de Raynaud, Utilidad para el diagnóstico precoz de la esclerodermia. *Rev Clin Esp* 1985; 177: 7-10.
133. Kallenberg CGM, Pastoor GW, Wouda AA, The TA. Antinuclear antibodies in patients with Raynays phenomenon: Clinical significance of anticentromere antibodies. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 382-387.
134. Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL, Medsger TA Jr, Rodnan GP. Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 87-92.
135. Chen ZY, Silver R, Ainsworth SK et al. Association between fluorescent antinuclear antibodies, capillary patterns and clinical features in scleroderma spectrum disorders. *Am J Med* 1984; 77: 812-22.
136. Fritzler MJ, Kinsella TD, Garbutt E. The CREST syndrome: a distinct serologic entity with anticentromere antibodies. *Am J Med* 1980; 69: 520-526.
137. Seibold JR, Harris JN. Plasma β -thromboglobulin in the differential diagnosis or Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1985; 12: 99-102.
138. Kahaleh MB, Sherer GK, LeRoy EC. Endothelial cell injury in scleroderma. *J Exp Med* 1979; 149: 1326-1335.
139. Guiducci S, Giacomelli R, Mattucci-Cerinic M. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 520-23.
140. Cheng L, Florentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 125-128.

141. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA. Diagnostic potencial of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 183-189.
142. Simeón CP, Fonollosa V, Vilardell M, Armadans Ll, Lima J, Cuenca R et al. Study of the capillary microscopy changes in scleroderma and their association with organ disease, clinical manifestations and disease progresión. *Med Clin (Barc)* 1991;97: 561-64.
143. Maricq HR. The microcirculation in scleroderma and allied diseases. *Adv Microcirc* 1982; 10: 17-20.
144. Houtman PM, Kallenberg CGM, Fidler V et al. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1986; 13: 526-536.
145. Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in systemic sclerosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1990; 16: 75-91.
146. Lovy M, McCarter D, Steingerwald Jc. Relationship between nailfold capillary abnormalities and organinvolvement in systemic sclerosis. *Arthritis Reum* 1985; 28: 496-501.
147. Sarkozi J, Bookman AAM, Lee P, Keystone EC, Fritzler MJ. Significance of centromere antibody in idiopathic Raynaud's syndrome. *Am J Med* 1987; 83: 893-898.
148. Sodeman W, Burch G. Tissue pressure: An objective method of following skin changes in scleroderma. *Am Heart J* 1939; 17: 21-30.
149. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin Thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 130-140.
150. LeRoy EC. Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro. *J Clin Invest* 1974; 54: 880-889.
151. Fleischmajer R, Damiano V, Nedwick A. Scleroderma and the subcutaneous tissue. *Science* 1971; 171; 1.019-1.021.
152. Fleischmajer R, Prunieras M. II. Electron microscopy of collagen, cells and the subcutaneous tissue. *Arch Dermatol* 1972; 106: 515-519.
153. Fleischmajer R, Perlish JS, Reeves JRT. Cellular infiltrates in scleroderma skin. *Arthritis Rheum* 1971; 20: 975-984.

154. Roumm AD, Whitside TL, Medsger TA Jr, Rodnan GP. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 645-653.
155. Haynes DC, Gershwin ME. The immunopathology of progressive systemic sclerosis (PSS). *Semin Arthritis Rheum* 1982; 11: 331-351.
156. Connolly SM, Winkelman RK. Direct immunofluorescent findings in scleroderma syndromes. *Acta Derm Venereol* 1981; 61: 29-63.
157. LeRoy EC. Scleroderma (systemic sclerosis) in Kelley WN, Harris ED, Ruddy S et al (eds): *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, Lea & Febiger 1981: 1.211-1.230.
158. Baron M, Srolovitz H. Colonic telangiectasias in a patient with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 282-285.
159. Kim JH, Follet JV, Rice JR, Hampson NB. Endobronchial telangiectasias and hemoptysis in scleroderma. *Am J Med* 1988; 84: 173-174.
160. Roserkrans PCM, Rody DJ, Bosman FT, Eulderink F, Cats A. Gastrointestinal telangiectasias as cause of severe blood loss in systemic sclerosis. *Endoscopy* 1980; 112: 200-204.
161. Thomas JR, Winkelmaa RK. Vascular ulcers in scleroderma. *Arch Dermatol* 1983; 119: 803-807.
162. Rodnan GP, Medsger TA Jr. Musculoskeletal involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Bull Rheum Dis* 1966; 17: 419-422.
163. Rabinowitz JG, Twersky J, Guttadauria J. Similar bone manifestation of scleroderma and rheumatoid arthritis. *Am J Roentgen Rad Ther Nucl Med* 1974; 121: 35-44.
164. Blocka KLN, Bassett LW, Furst DE, Clements PJ, Paulus HE. The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis: a radiographic survey. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 874-884.
165. Kinder RR, Fleischman R. Systemic scleroderma: a review of organ systems. *Int J Dermatol* 1974; 13: 362-395.
166. Baron M, Lee P, Keystone EC. The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 147-152.
167. Schumacher HR. Joint involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). A light and electron microscopic study of synovial membrane and fluid. *Am J Clin Pathol* 1973; 60: 593-600.

168. Rodnan GP. The nature of joint involvement in PSS (diffuse scleroderma): Clinical study and pathologic examination of synovium in twenty-nine patients. *Ann Intern Med* 1962; 56: 422-439.
169. 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: 428-440.
170. Rodnan GP, Medsger TA Jr. The rheumatic manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Orthop* 1968; 57: 81-93.
171. Clements PJ, Furst DE, Champion DS et al. Muscle disease in progressive systemic sclerosis: diagnostic and therapeutics considerations. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 62-71.
172. Medsger TA Jr, Rodnan GP, Moossy J et al. Skeletal muscle involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1978; 11: 554-568.
173. Steen VD, Medsger TA Jr. The palpable tendon friction rub. An important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1146.
174. Avouac J, Guerini H, Wipff J et al. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1088.
175. Turner R, Lipshutz W, Miller W et al. Esophageal dysfunction in collagen disease. *Am J Med Sci* 1973; 265: 191.
176. Akesson A, Wollheim FA. Organ manifestation in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 281.
177. Marie I, Dominique S, Levesque H, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 346.
178. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma; demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 444.
179. Poirier TJ, Rankin GB. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis based on a review of 364 cases. *Am J Gastroenterol* 1972; 58: 30-44.
180. Saladin TA, French AB, Zarafonitis CJD, Pollard HM. Esophageal motor abnormalities in scleroderma and related diseases. *Am J Dig Dis* 1966; 11: 522-535.

181. Myers AR. Progressive systemic sclerosis: gastrointestinal involvement, *Clin Rheum Dis* 1979; 5: 115-129.
182. Cameron AJ, Payne WS. Barret's esophagus occurring as a complication of scleroderma. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 612-615.
183. Zamost BJ, Hirschberg J, Ippoliti AF, Furst DE, Clements PJ, Winstein WM. Esophagitis in scleroderma. Prevalence and risk factors. *Gastroenterology* 1987; 92: 421-428.
184. Orringer MB, Dabich L, Zarafonitis CJD et al. Gastroesophageal reflux in esophageal scleroderma: diagnosis and implications. *Ann Thorac Surg* 1976; 21: 601-606.
185. Clements PJ, Kadell B, Ippoliti AF, Ross M. Esophageal motility in progressive systemic sclerosis (PSS). *Dig Dis Sci* 1979; 24: 639-644.
186. Treacy WL, Baggenstoos AH, Slocumb CH, Code CF. Scleroderma of the esophagus: A correlation of histologic and physiologic findings. *Ann Intern Med* 1963; 59: 351-356.
187. Peachey R, Creamer B, Pierce J. Sclerodermatous involvement of the stomach and the small and large bowel. *Gut* 1969; 10: 285-289.
188. Maddern GJ, Horowitz M, Jamieson GG et al. Abnormalities of esophageal and gastric emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1984; 87: 922-926.
189. Salen G, Goldstein F, Wirts CW. Malabsorption in scleroderma: relation to bacterial flora and treatment with antibiotics. *Ann Intern Med* 1966; 64: 834-841.
190. Bluestone R, MacMahon M, Dawson JM. Systemic sclerosis and small bowel involvement. *Gut* 1969; 10: 285-289.
191. Shamberger RC, Crawford JL, Kirkham SE. Progressive systemic sclerosis resulting in megacolon. *JAMA* 1983; 50: 1.063-1.065.
192. Battle WM, Snape WJ, Wright S et al. Abnormal colonic motility in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 749-752.
193. Davis RP, Hines JR, Flinn WR. Scleroderma of the colon with obstruction. *Dis Colon Rectum* 1976; 126: 704-713.
194. Robinson JC, Teitelbaum SL. Stercoral ulceration and perforation of the sclerodermatous colon. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 622-632.
195. Martel W, Chang SF, Abell MR. Loss of colonic haustration in progressive systemic sclerosis. *Am J Roent* 1976; 126: 704-706.

196. Weinblatt ME, Tesser JRP, Gilliam JM III. The liver in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 11: 399-405.
197. Murray-Lyon IM, Thompson RPM, Ansell ID et al. Scleroderma and primary biliary cirrhosis. *Br Med J* 1970; 3: 258-259.
198. Copeman PWM, Medd WE. Diffuse systemic sclerosis with abnormal liver and gallbladder. *Br Med J* 1970; 3: 258-259.
199. Wigley FM, Lima JA, Mayes M et al. The prevalence of undiagnosed pulmonary hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary care level of community-based rheumatologist (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2125-132.
200. Mukerjee D, St George D, Coleiro B et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-093.
201. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-44.
202. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French itinéraire-sclérodemie study. *Rheumatology* 2009; 48: 304-308.
203. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum diseases. Impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 569-779.
204. Johnson SR, Swinton JR, Granton JT. Prognosis factors for survival in scleroderma associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2008; 35: 1584-590.
205. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151-57.
206. Angelini DJ, Su Q, Yanigi K et al. Resistin-like molecule β in scleroderma-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 2: online.
207. Gialafos EJ, Moyssakis I, Psaltopoulo T et al. Circulating tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-4 (TIMP-4) in systemic sclerosis patients with elevated pulmonary arterial pressure. *Mediators Inflamm* 2008; (2008): 134-43.
208. Marie I, Jouen F, Hellot MF et al. Anticardiolipin and anti- β 2 glycoprotein I antibodies and lupus-like anticoagulant: prevalence and significance in systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2008;158: 141-44.

209. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-22.
210. Callejas JL, López-Pérez L, Moreno E et al. Raynaud's phenomenon and pulmonary arterial hypertension. *Lupus* 2008; 17: 355.
211. Hofstee HM, Noordegraaf AV, Voskuyl AE et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 191-95.
212. Kampolis C, Plastiras S, Vlachoyiannopoulos P et al. The presence of anticentromere antibodies may predict progression of estimated pulmonary arterial systolic pressure in systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2008; 37: 278-83.
213. Hanke K, Brückner CS, Dähnrich C et al. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Res* 2009; 11:1-9.
214. Allanore Y, Borderie D, Avouac J et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 284-91.
215. Mukerjee D, Yab LB, Holmes AM et al. Significance of plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003; 97: 1230-236.
216. Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC et al. Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive test with results of right-heart catheterization. *J Rherumatol* 2008; 35: 458-65.
217. Ghio S, Klersy C, Magrini G et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2008:11.
218. Hachulla E, Gressin V, Guillevain L et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicentes study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-800.
219. Proudman SM, Stevens WM, Sahhar J et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment. *Int Med J* 2007; 37: 485-94.
220. Galie N, Rubin J, Hoeper MM et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary hypertension with bosentan (EARLY study). A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-100.

221. Varga J. Systemic sclerosis. An update. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66: 198-202.
222. White B. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29: 371-90.
223. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S et al. A longitudinal study of pulmonary function in Danish patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 384-90.
224. Steen VD, Owens GR, Fino GJ et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1985; 28: 759-67.
225. Okano Y, Medsger TA. Autoantibody to Th ribonucleoprotein (nucleolar 7-2 RNA protein particle) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1822-828.
226. Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI et al. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 661-62.
227. Varga JA, Trojanowska M. Fibrosis in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 115-43.
228. Harrison NK, Myers AR, Corrin B et al. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 706-13.
229. Dalal S, Fischer A, Swigris JJ. Systemic Sclerosis-related interstitial lung disease. *Curr Resp Med Rev* 2008; 4: 226-32.
230. Sánchez-Román J, Wichmann I, Salaberri J et al. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after professional exposure to silica. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 534-38.
231. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI et al. High resolution computer tomography in early lung disease. *J Rheumatol* 1991; 18: 1520-528.
232. Steen VD, Conte C, Owens GR et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283-289.
233. Steen V, Medsger Jr TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-22.
234. Avila JJ, Lympany PA, Pantelidis P et al. Fibronectin gene polymorphisms associated with fibrosin alveolitis in systemic sclerosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 106-12.
235. Diot E, Lesire V, Guilmot JL et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occup Environ Med* 2002; 59: 545-49.

236. Kodera M, Hasegawa M, Komura K et al. Serum pulmonary and activation-regulated chemokine/CCL18 levels in patients with systemic sclerosis: a sensitive indicator of active pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2889-896.
237. Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K et al. Elevated serum tumor necrosis factor- α levels in patients with systemic sclerosis: association with pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 663-65
238. Franco de Carvalho E, Parra EW, De souza R et al. Parenchymal and vascular interactions in the pathogenesis of nonspecific interstitial pneumonia in systemic sclerosis and idiopathic interstitial pneumonia. *Respiration* 2008; 76: 146-53.
239. Peters-Golden M, Wise RA, Hochberg MC et al. Carbon monoxide diffusing capacity as predictor of outcome in systemic sclerosis. *Am J Med* 1984; 77: 1027-034.
240. Denton CP. Therapeutic targets in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 (suppl 2): S6.
241. Weis O, Stead E, Warren J, et al. Scleroderma heart disease. *Arch Intern Med* 1943; 71: 461-465.
242. Oram S, Stockes W, The heart in scleroderma. *Br. Heart J* 1961; 23: 243-259.
243. Rodnan GP. Progressive systemic sclerosis: clinical features and pathogenesis of cutaneous involvement (scleroderma). *Clin Rheum Dis* 1979; 22: 49-80.
244. McWhorter JE, LeRoy EC. Pericardial disease in scleroderma (systemic sclerosis). *Am J Med* 1974; 57: 566-574.
245. Smith JW, Clements PJ, Levisman J, Furst D, Ross M. Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS). Correlation with hemodynamic and post-mortem studies. *Am J Med* 1979; 66: 28-33.
246. Medsger TA Jr, Masi At. Epidemiology of progressive systemic sclerosis. *Clin Rheum Dis* 1979; 5: 15-25.
247. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR et al. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of dysfunction. *Circulation* 1976; 53: 483-490.
248. Clements PJ, Furst DE, Cabeen W et al. The relationship of arrhythmias and conduction disturbances to other manifestations of cardiopulmonary disease in progressive systemic sclerosis (PSS). *Am j Med* 1981; 71: 38-46.
249. Roberts NK, Cabeen WR, Moss J et al. The prevalence of conduction defects and cardiac arrhythmias in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 38-40.

250. Follansbee WP, Curtiss EL, Medsger TA Jr et al. Myocardial function and perfusion in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis: exercise radionuclide evaluation and comparison with diffuse scleroderma. *Am J Med* 1984; 77: 489-496.
251. Follansbee WP, Curtiss EL, Medsger TA Jr et al. Physiological abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med* 1984; 310: 142-148.
252. Follansbee WP, Curtiss EL, Rahko PS et al. The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma). Study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature. *Am J Med* 1985; 79: 183-192.
253. Kahan A, Devaux JY, Amor B et al. Nifedipine and Thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1397-1340.
254. Owens GR, Follansbee WP. Cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Chest* 1987; 91: 118-127.
255. Penn H, Denton C. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal crisis. *Curr Op Rheumatol* 2008; 20: 692-96.
256. Walker UA, Tyndall A, Czirják L et al. and EUSTAR co-authors. Clinical risk assessment of organ manifestation in Scleroderma Trials and Research group database systemic sclerosis: a report from the EULAR. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754-63.
257. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ et al. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 1-46.
258. Arnaud L, Huart A, Plaisier E et al. ANCA-related crescentic glomerulonephritis in systemic sclerosis: revisiting the « normotensive scleroderma renal crisis ». *Clin Nephrol* 2007; 68: 165-70.
259. Cannon PJ, Hassar M, Case DB et al. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 1-46.
260. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 315-33.
261. Stone RA, Tisher CC, Hawkins HK et al. Juxtaglomerular hyperplasia and hyperreninemia in progressive systemic sclerosis complicated acute renal failure. *Am J Med* 1974; 56: 119-23.

262. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 35-42.
263. Santiago M, Baron M, Hudson M et al. Antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis detected by ELISA. *J Rheumatol* 2007; 34: 1528-534.
264. Batal I, Domsic RT, Shafer A et al. Renal biopsy findings predicting outcome in scleroderma renal crisis. *Hum Pathol* 2009; 40: 332-40.
265. Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 (S2): (doi:10.1186/ar2186).
266. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A et al. For the Group Français de Recherche sur le Sclérodemie (GFRS). Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis : a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 110-116.
267. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1128-134.
268. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1613-619.
269. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensina-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990; 113: 352-57.
270. Steen VD, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 600-03.
271. Pham PT, Pham PC, Danowitch GM et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. *Am J Transplant* 2005; 5: 2565-569.
272. Farrel DA, Medsger TA Jr. Trigeminal neuropathy in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1982; 73: 57-67.
273. Klimiuk PS, Taylor L, Baker RD, Jayson MIV. Autonomic neuropathy in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 542-45
274. Nicholson D, White S, Lipson A, Jacobs RP, Borenstein DG. Progressive systemic sclerosis and Graves disease. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2350-2352.
275. Gordon T, Isenberg D. The endocrinologic associations of the autoimmune rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17: 58-70.

276. Lally EV, Jiménez SA. Erectile failure in systemic sclerosis. *New Eng J Med* 1990; 322: 1398-1399.
277. Black CM, Stevens WM. Pregnancy in scleroderma. *Rheumatic disease clinics of North America* 1989; 15: 193-212.
278. Steen V, Conte C, Day N, Ramsey-Goldman R, Medsger TA. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 151-157.
279. 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.
280. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989; 44: 93
281. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 709-735.
282. Harvey G, Black C, Maddison P, McHugh N. Characterization of antinucleolar antibody reactivity in patients with systemic sclerosis and their relatives. *J Rheumatol* 1997; 24: 477-484.
283. Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, Steigerwald J, Tan EM. Autoantibody to centromere in scleroderma sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 1627-1631.
284. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *Journal of Dermatology* 2010; 37: 42-53.
285. McHugh NJ, Whyte J, Artlett C et al. Anti-centromere antibodies (ACA) in systemic sclerosis patients and their relatives: a serological and HLA study. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 267-274.
286. Vázquez-Abad D, Russell CA, Cusick SM, Earnshaw WC, Rothfield NF. Longitudinal study of anticentromere and antitopoisomerase-1 isotypes. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 74: 257-270.
287. Douvas AS, Achten M, Tan EM. Identification of a nuclear protein (Scl-70) as a unique target of human antinuclear antibodies in scleroderma. *J Biol Chem* 1979; 254: 10514-10522.
288. Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 399-412.
289. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Inoko H, Tsuji K. The HLA-DR and DQ genes control the autoimmune response to DNA topoisomerase I in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest* 1993; 92: 1296-1301.

290. Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P et al. Coexistence of antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 121-127.
291. Okano Y, Steen VD, Medsger TA Jr. Autoantibody to Th ribonucleoprotein (nucleolar 7-2 RNA protein particle) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1822-8.
292. Mitri GM, Lucas M, Fertig N et al. A comparison between anti-Th/To and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 203-9.
293. Steen VD, Lusas M, Fertig N et al. Pulmonary arterial hypertension and severe pulmonary fibrosis in systemic sclerosis patients with nuclear antibody. *J Rheumatol* 2007; 34 (11): 2230-5.
294. Johnson RW, Tew MB, Arnet FC. The genetics of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 99-107.
295. Okano Y, Steen VD, Medsger TA Jr. Autoantibody to U3 nucleolar ribonucleoprotein (fibrillarin) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:95-100.
296. Maddison PJ. Autoantibodies and clinical subsets: relevance to scleroderma (editorial). *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 684-6.
297. Rozman B, Cucnik S, Sodin-Semrl S et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR- initiated multi-centre case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1282-286.
298. Sindhu R, Johnson, Brian M, Feldman and Gillian A. Hawker. Classification criteria for systemic sclerosis subsets. *J Rheumatol* 2007; 34: 1855-63.
299. Ioannidis JP, Vlachoyiannopolulos PG, Haidich AB et al. Mortality in systemic esclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J of Med* 2005; 118: 2-10.
300. Scusell-Lonzetti L, Joyal F, Raynaud JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis analysis of a cohort of 309 french Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine* 2002; 81; 154-67.
301. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic esclerosis. *Medicine (Baltimore)* 1985; 62: 335-352.
302. Hudson L. Antibody interaction with antigen. En: Hays ed. *Practical Immunology*. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1989; 207-263.

303. Benedetti J, Yven K, Young I. Life tables and survivor functions. En: Dixon WJ ed. *BMP Statistical Software*. Berkeley, University of California Press 1988;2: 689-718.
304. Cox DR, Oakes D. *Analysis of survival data*. En: Chapman and Hall ed. London 1984.
305. Hopkins A. Survival analysis with covariates- Cox models. En: Dixon WJ ed. *BMP Statistical Software*. Berkeley, University of California Press 1988; 2: 719-743.
306. Silman AJ. Scleroderma an survival: a review. *Ann Rheum Dis* 1990; 50: 267-269.
307. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebatiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al; for the systemic sclerosis study group of Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis demographic, clinical and serologic features and survival in 1.012 Italian patients. *Medicine* 2002; 81: 139-53
308. 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. *Semarthrit*. 2009.
309. Hesselstrans R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 682-6.
310. Medsger TA Jr, Masi AT, Rodnan GP et al. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med* 1971; 75; 369-376.
311. Bennet R, Bluestone R, Holt PJJ, Bywaters EGL. Survival in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1971; 30; 581-588.
312. Clements PJ, Lachenbruch PA, Cheng S, Simmons M, Sterz M, Furst D. Skin score. A semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1256-1263.
313. Medger TA Jr. Classification of systemic sclerosis. En: Jayson MIV, Black CM ed. *Systemic Sclerosis: Scleroderma*. London, John Wiley & Sons Ltd 1988; 1-6.
314. Rothfield NF, Rodnan GP. Serum antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1968; 11: 607-617.
315. Brandwein SR, Medsger TA Jr, Skinner M, Sipe JD, Rodnan GP, Cohen AS. Serum amyloid A protein in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 586-589.

316. Siminovitch K, Klein M, Pruzanski W et al. Circulating immune in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1.174-1.179.
317. French MAH, Harrison G, Penning CA. Serum immune complexes in systemic sclerosis: relationship with precipitating nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 89-92.
318. Tuffanelli DL, Mckeon F, Keisnsmith DM, Burnham TK, Kirschner M. Anticentromere and anticentriole antibodies in the scleroderma spectrum. *Arch Dermatol* 1983; 119: 560-566.
319. Brentnall TJ. Autoantibodies to fibroblasts in scleroderma. *J Clin Lab Immunol* 1982; 8: 9-14.
320. McCarty GA, Valencia DW, Fritzier MJ, Barada FA. A unique antinuclear staining only the mitotic spindle apparatus, letter. *N Engl J Med.* 1981; 305: 703.
321. Moroi Y, Murata I, Takeuchi A, Kamatani N, Tanimoto K, Yokohari R. Human anticentriole autoantibody in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 29: 381-390.
322. Czirják L, Pákozdi A, Kumánovics G, Varjú C, Szekanez Z, Nagy Z et al. Survival and causes fo death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 59-63.
323. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br. J Rheumatol* 1998; 37: 750-55.
324. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM and Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *Q J Med* 2010; 103: 109-115.
325. Silman A. Demographics and survival. *J Rheumatol* 1997; 24; 58-62.
326. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, et al. and the Itinér AIR-sclérodemie Study Investigators. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French Itinér AIR-Sclérodemie study. *Rheumatology* 2009; 48: 304-308.
327. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subset san immunological status. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41 (6): 789-800.
328. Pope JE. Survival is improving insystemic sclerosis:tru or false? *Rheumatology* 2012; 51 (6): 959-61.

329. Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pintér T, Lenkey Z, Költo G, Czirják L. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology* 2012; 51 (6): 1027-36.
330. Bryan C, Howard Y, Brennan P, Black C, Silman A. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *Br J Rheumatol* 1996; 35, 1122-6.
331. Walker JG, Ahern MJ, Smith MD, Coleman M, Pile K, Rischmueller M, et al. Scleroderma renal crisis: poor outcome despite aggressive antihypertensive treatment. *Int Med J* 2003; 33: 216-220.
332. Farmer RG, Gifford RW Jr, Hines EA Jr. Prognostic significance of Raynaud's phenomenon and other clinical characteristics of systemic scleroderma. A study of 271 cases. *Circulation* 1960; 21: 1.088-1.095.
333. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis : a study from EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (10): 1809-15.
334. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Samara AM et al. Survival, causes of death and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 brazilian patients. *J Rheumatol* 2012; 39: 1971-8.
335. Catoggio LJ, Bernstein, RM, Black CM, Hughes GRV, Maddison PJ. Serological markers in progressive systemic sclerosis: clinical correlations. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 23-27.
336. Steen VD, Ziegler GL, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Clinical and laboratory associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 125-131.
337. Pérez-Bocanegra C, Solans R, Simeón CP, Campillo M, Fonollosa V, Vilardell M. Age related survival and clinical features in systemic sclerosis patients older or younger than 65 at diagnosis. *Rheumatology* 2010; 49 (6): 1112-1117.
338. Michet CJ, McKenna CH, Elveback LR, Kaslow RA, Kurland LT. Epidemiology of Systemic Lupus-Erythematosus and other Connective-Tissue Diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 105-13.
339. Morelli S, Barbieri C, Sgreccia A et al. Relationship between cutaneous and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 81-5

340. Domsic R, Medsger TA. Disease subsets in clinical practice. In Scleroderma. From pathogenesis to comprehensive treatment. Ed.: Varga J, Denton C and Wigley F. 1st edition (2012). Ed: Springer. New York. Pags.: 45-52.
341. Silman AJ, Howard Y, Hicklin AJ, Black C. Geographical clustering of Scleroderma in Soyth and West London. Br J Rheumatol 1990; 29: 92-6.