

TESIS DOCTORAL

**CAMBIOS EN EL PATRÓN DE MORTALIDAD DE
LA COHORTE DEL REGISTRO ESPAÑOL DE
ESCLERODERMIA**

Autor: Manuel Rubio Rivas

Directores: Carmen Pilar Simeón Aznar

Vicent Fonollosa Pla

Tutor: Vicent Fonollosa Pla

Departamento de Medicina.

Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), 2014

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

CERTIFICAN:

Como directora y co-director/tutor respectivamente, que el trabajo titulado: "Cambios en el patrón de mortalidad de la cohorte del registro español de esclerodermia" realizado por el licenciado **Manuel Rubio Rivas**, reúne todos los requisitos científicos y formales para proceder a su lectura y defensa como tesis para acceder al grado de Doctor en Medicina.

Y para que conste a todos los efectos oportunos, firman el presente certificado en Barcelona a 1 de Setiembre de 2014.

Carmen Pilar Simeón Aznar

Vicent Fonollosa Pla

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A Carmen Pilar Simeón y Vicent Fonollosa, por darme todas las facilidades y ayudarme de guía en mi investigación, así como por el liderazgo e impulso que dan en nuestro país al estudio de la esclerodermia.

A los médicos miembros del registro RESCLE por aportar la información que ha hecho posible este estudio.

A los miembros coordinadores del registro RESCLE y SH Medical, en especial a Salvador Ortiz por su soporte estadístico.

A César Velasco, por su estimable ayuda estadística.

A mi mujer, Pilar Montero, por caminar junto a mí desde hace años y aguantarme en mis horas bajas.

A mi hijo Diego, por la felicidad que ha traído a toda mi familia.

A mis padres, Manuel Rubio y M^a Carmen Rivas, por inculcarme honestidad y sacrificio por el trabajo bien hecho.

A mi suegra, Concepción Alía, por regalarme tiempo ejerciendo de abuela.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTE TRABAJO

ACA: anticuerpos anticentrómero.

ACR: American College of Rheumatology.

ANA: anticuerpos antinucleares.

Anti-scl70: anticuerpos antitopoisomerasa I.

AntiTNF: anti-tumor necrosis factor.

AVC: accidente vásculo-cerebral.

CBP: cirrosis biliar primaria

CRE: crisis renal esclerodérmica.

DE: desviación estándar.

DLco: capacidad de difusión de monóxido de carbono.

ECG: electrocardiograma.

EEl: esfínter esofágico inferior.

EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ES: esclerosis sistémica.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FR: fenómeno de Raynaud.

FVC: capacidad vital forzada.

GAVE: ectasia vascular antral gástrica.

HTAP: hipertensión arterial pulmonar.

HR: hazard ratio o razón de tasas.

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

IECA: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina.

IFI: inmunofluorescencia indirecta.

IRC: insuficiencia renal crónica.

PAPs: presión sistólica de la arteria pulmonar.

PFR: pruebas funcionales respiratorias.

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

SMR: standardized mortality ratio o razón estandarizada de mortalidad.

TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

TEP: tromboembolismo pulmonar.

VSG: velocidad de sedimentación globular.

ÍNDICE

1. LA ESCLEROSIS SISTÉMICA.....	10
1.1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1.1. Definición.....	10
1.1.2. Patogenia	11
1.1.3. Criterios diagnósticos y subtipos.....	11
1.1.4. Manifestaciones clínicas	14
1.1.5. Perfil inmunológico.....	16
1.1.6. Tratamiento	17
1.2. MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA EN ESCLEROSIS SISTÉMICA.....	21
1.2.1. Mortalidad.....	21
1.2.2. Causas de muerte	22
1.2.3. Supervivencia.....	24
2. OBJETIVOS.....	29
3. PACIENTES Y MÉTODOS	30
3.1. REGISTRO RESCLE.....	30
3.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	33
3.2.1. Definición de los subtipos cutáneos.....	33
3.2.2. Definición de la afectación visceral	34
3.2.3. Definición de las causas de muerte	35
3.3. ESTUDIO DE LA MORTALIDAD	39
3.4. ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA	41
3.5. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	42
3.5.1. Datos demográficos	42
3.5.2. Datos clínicos	42
3.5.3. Datos analíticos.....	44
3.5.4. Causas de muerte	44

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	45
4. RESULTADOS.....	46
4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA COHORTE.....	46
4.2. RATIO ESTANDARIZADO DE MORTALIDAD (SMR)	50
4.3. CAUSAS DE MUERTE DE LA COHORTE GLOBAL	51
4.3.1. Según década de diagnóstico	51
4.3.2. Según la década en la que se produjo el evento	53
4.3.3. Mortalidad precoz, intermedia y tardía.....	54
4.4. CAUSAS DE MUERTE SEGÚN EL SUBTIPO DE ESCLEROSIS SISTÉMICA.....	58
4.4.1. Mortalidad en el subtipo limitada/sine scleroderma	58
4.4.2. Mortalidad en el subtipo difuso.....	60
4.5. CAUSAS DE MUERTE POR GRUPOS DE EDAD AL DIAGNÓSTICO	63
4.6. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA	65
4.6.1. De la cohorte global	65
4.6.2. Estudio comparativo 1990-95 vs 2000-05.....	66
5. TABLAS Y ANEXOS	72
5.1. DATOS GENERALES.....	72
5.2. RATIO ESTANDARIZADO DE MORTALIDAD (SMR)	74
5.3. CAUSAS DE MUERTE DE LA COHORTE GLOBAL	75
5.3.1. Según década de diagnóstico	75
5.3.2. Según la década en la que se produjo el evento	76
5.3.3. Causas de muerte precoz, intermedia o tardía	77
5.3.4. Causas de muerte precoz (< 5 años) según década de diagnóstico.....	78
5.3.5. Causas de muerte intermedia (5-10 años) según década de diagnóstico	79
5.3.6. Causas de muerte tardía (> 10 años) según década de diagnóstico	80
5.3.7. Causas de muerte según subtipo de ES.....	81
5.4. CAUSAS DE MUERTE EN EL SUBTIPO LIMITADA / SINE SCLERODERMA	82
5.4.1. Según década de diagnóstico	82

5.4.2. Según década en la que se produjo el evento.....	83
5.4.3. Causas de muerte precoz, intermedia o tardía.....	84
5.5. CAUSAS DE MUERTE EN EL SUBTIPO DIFUSO.....	85
5.5.1. Según década de diagnóstico.....	85
5.5.2. Según década en la que se produjo el evento.....	86
5.5.3. Causas de muerte precoz, intermedia o tardía.....	87
5.6. CAUSAS DE MUERTE POR GRUPOS DE EDAD AL DIAGNÓSTICO.....	88
5.6.1. Mortalidad entre <65 años y ≥ 65 años.....	88
5.6.2. Mortalidad por décadas entre <65 años y ≥ 65 años.....	89
5.7. COMPARATIVA 1990-95 VS 2000-05.....	92
5.7.1. Datos generales.....	92
5.7.2. Afectación visceral.....	93
5.7.3. Causas de muerte.....	94
6. CURVAS DE SUPERVIVENCIA.....	95
6.1. SUPERVIVENCIA DE LA COHORTE GLOBAL (desde el inicio de los síntomas).....	95
6.2. CURVAS DE SUPERVIVENCIA 1990-95 vs 2000-05 (desde el inicio de los síntomas).....	96
6.3. SUPERVIVENCIA DEL SUBTIPO LIMITADA / SINE SCLERODERMA 1990-95 vs 2000-05 (desde inicio síntomas).....	97
6.4. SUPERVIVENCIA DEL SUBTIPO DIFUSO 1990-95 vs 2000-05 1990-95 vs 2000-05 (desde inicio síntomas).....	98
6.5. SUPERVIVENCIA POR FACTORES DE RIESGO 1990-95 vs 2000-05 (desde inicio síntomas).....	99
6.5.1. Curva de supervivencia según presencia de EPID.....	99
6.5.2. Curva de supervivencia según presencia de HTAP.....	100
6.5.3. Curva de supervivencia según presencia de CRE.....	101
6.5.4. Curva de supervivencia según presencia de afectación cardíaca.....	102

7. GRÁFICOS.....	105
7.1. MORTALIDAD GLOBAL POR DÉCADA DE DIAGNÓSTICO.....	105
7.2. MORTALIDAD EN EL SUBTIPO DIFUSO POR DÉCADA DE DIAGNÓSTICO.....	105
7.3. MORTALIDAD EN EL SUBTIPO LIMITADA/SINE POR DÉCADA DE DIAGNÓSTICO.....	106
7.4. MORTALIDAD GLOBAL POR DÉCADA DEL EVENTO.....	106
7.5. MORTALIDAD EN EL SUBTIPO DIFUSO POR DÉCADA DEL EVENTO.....	107
7.6. MORTALIDAD EN EL SUBTIPO LIMITADA/SINE POR DÉCADA DEL EVENTO.....	107
7.7. MORTALIDAD PRECOZ, INTERMEDIA Y TARDÍA.....	108
7.8. MORTALIDAD PRECOZ, INTERMEDIA, TARDÍA EN EL SUBTIPO DIFUSO.....	108
7.9. MORTALIDAD PRECOZ, INTERMEDIA, TARDÍA EN EL SUBTIPO LIMITADA/SINE.....	109
8. DISCUSIÓN.....	110
8.1. MORTALIDAD.....	110
8.1.1. Mortalidad global de la cohorte.....	110
8.1.2. Causas de muerte de la cohorte global.....	111
8.1.3. Causas de muerte según subtipos.....	115
8.1.4. Causas de muerte por grupos de edad al diagnóstico.....	117
8.2. SUPERVIVENCIA.....	118
8.3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	120
9. CONCLUSIONES.....	122
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	125

1. LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

1.1. INTRODUCCIÓN

1.1.1. Definición

La esclerosis sistémica (ES) forma parte de las enfermedades autoinmunes sistémicas, que afecta al tejido conectivo y se considera una enfermedad de origen desconocido. Se caracteriza por un depósito excesivo de material colágeno en los diferentes tejidos, acompañado de alteraciones microvasculares y un ambiente inmunológico alterado. Su espectro clínico es muy diverso, presentándose frecuentemente en forma de fenómeno de Raynaud, induración cutánea y afectación visceral afectando pulmón, corazón, riñón y tracto gastrointestinal. La ES tiene una incidencia según las series entre 2 y 10 nuevos casos por millón de habitantes y año. Se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino (5-9:1) y en la raza negra, siendo la edad media al diagnóstico alrededor de los 40 años^{1,2}.

1.1.2. Patogenia

En el origen de la ES se conjugan 3 vías patogénicas³:

- Autoinmunidad: se ha asociado la ES con la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anticentrómero (ACA), antitopoisomerasa 1 (Antiscl-70), anti-RNA polimerasa III, anti-Th/To, anti Pm-Scl, anti-U1RNP y anti-U3RNP
- Vasculopatía: a nivel de la microcirculación arterial se ha descrito hiperplasia intimal (neoíntima), rarefacción y malformación capilar.
- Fibrosis: se produce un depósito de material colágeno excesivo en los diferentes tejidos como respuesta exagerada al daño previo endotelial.

1.1.3. Criterios diagnósticos y subtipos

La ES se conoce desde hace varios siglos, por la descripción de varios casos clínicos aislados que ha llegado a nuestros días. A mediados del siglo XX se publican los primeros estudios en los que se define el carácter sistémico de la enfermedad⁴⁻⁷. Los primeros criterios diagnósticos fueron propuestos por el American College of Rheumatology (ACR) en 1980, que han permanecido vigentes hasta 2013⁸. Constan de 1 criterio mayor (presencia de induración

cutánea proximal a articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas) y 3 criterios menores (esclerodactilia, úlceras isquémicas en pulpejos de los dedos y patrón intersticial pulmonar objetivado en radiología simple o por tomografía computarizada de alta resolución). Se considera que un paciente padece una ES si cumple el criterio mayor y 2 criterios menores. Esta definición dejaba fuera a un número importante de pacientes (entre 10 y 20%) con ES limitada (ESL) o bien pertenecientes al subtipo *sine scleroderma*.

Recientemente, en el año 2013 han propuesto conjuntamente la ACR y EULAR los nuevos criterios diagnósticos¹⁰, que otorgan una puntuación a diferentes aspectos clínicos, analíticos, pruebas de imagen y capilaroscópicos. Se consigue así introducir aspectos claramente relacionados con la enfermedad y no incluidos en criterios previos como son los autoanticuerpos específicos o la capilaroscopia. Posiblemente sea útil a la hora de no infradiagnosticar pacientes con la forma limitada o *sine scleroderma* que, en ocasiones con los criterios previos podían no quedar diagnosticados.

La clasificación en subgrupos de ES ha sufrido diversos cambios con el paso del tiempo. Posiblemente sea el propuesto por LeRoy en 1988 el que describe mejor los subtipos de ES¹¹. LeRoy y colaboradores subdividieron la ES en 2 grandes subtipos, limitada y difusa. En 2001, actualizó la clasificación añadiendo 2 nuevos subtipos, la fascitis eosinofílica difusa y la esclerodermia

limitada o pre-escleroderma¹². En el registro español RESCLE se han contemplado 4 subtipos, los cuales se describieron de la siguiente manera:

1. Pre-esclerodermia: fenómeno de Raynaud junto a capilaroscopia patológica y/o ANA +, así como ausencia de induración cutánea o afectación orgánica visceral
2. ES difusa (ESD): caracterizada por induración cutánea proximal a codos y rodillas junto a fenómeno de Raynaud, capilaroscopia patológica con predominio de pérdida capilar, antitopoisomerasa positivos (25-30%) y afectación visceral con predominio de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) y crisis renal esclerodérmica (CRE).
3. ES limitada (ESL): caracterizada por induración cutánea distal a codos y rodillas, en ocasiones también con induración de cara-cuello, junto a fenómeno de Raynaud, capilaroscopia patológica con predominio de dilatación capilar, ACA positivos y afectación visceral con predominio de hipertensión arterial pulmonar (HTAP).
4. Esclerodermia *sine scleroderma*: ausencia de afectación cutánea pero presencia de afectación visceral característica de esclerosis sistémica (pulmonar en forma de HTAP o EPID, CRE, cardíaca o gastrointestinal en forma de hipomotilidad), así como capilaroscopia patológica y ANA positivos.

1.1.4. Manifestaciones clínicas

La **afectación cutánea** es la manifestación cardinal de la enfermedad, dividiéndose en 3 fases. La primera corresponde a una fase edematosa, presentándose en forma de “dedos en salchicha” o “puffy fingers”. La segunda fase se caracteriza por induración de la piel, desapareciendo las arrugas (excepto peribucales acompañando la microstomía), con imposibilidad de pellizcar la piel. La última fase es la fase de atrofia. La valoración cutánea es básicamente clínica y subjetiva. Se ha desarrollado un método cuantitativo conocido como método de Rodnan o Rodnan skin score (RSS) que puntúa la piel de 0 (piel normal) a 4 (imposibilidad de pellizcar la piel)¹³.

La afectación visceral se puede agrupar básicamente en 4 categorías: afectación pulmonar, cardíaca, renal y gastrointestinal.

La **afectación pulmonar** se manifiesta en forma de EPID o de HTAP. La prevalencia de alguna de estas 2 manifestaciones se estima en un 70% de los pacientes en algún momento de la enfermedad¹⁰. La EPID se pone de manifiesto en forma de disnea, aparición de crepitantes secos de predominio bibasal, así como aparición de patrón intersticial puesto de manifiesto por radiología simple o tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). La HTAP se pone de manifiesto en forma también de disnea y se detecta por

ecocardiografía (presión sistólica de la arteria pulmonar o PAPs estimada). Para su diagnóstico de certeza se precisa la realización de un cateterismo derecho¹⁴.

La **afectación cardíaca** es ciertamente variada, a menudo infradiagnosticada y en ocasiones difícil de distinguir de la afectación cardíaca no debida a esclerosis sistémica. Se manifiesta en forma de cardiopatía isquémica como resultado de un fenómeno de Raynaud coronario, trastornos del ritmo debidos a fibrosis miocárdica (bloqueo aurículo-ventricular o de una rama del haz de His), pericarditis, miocarditis o insuficiencia cardíaca. Sin olvidar la patología de corazón derecho como consecuencia de la patología pulmonar, en forma de dilatación de cavidades derechas e hipoquinesia de las mismas¹⁵.

La **afectación renal** se presenta principalmente en forma de crisis renal esclerodérmica (CRE), consistente en la aparición de hipertensión arterial maligna e insuficiencia renal rápidamente progresiva. Su incidencia se sitúa en el 6% de los pacientes, principalmente asociado al subtipo difuso (12% de pacientes) más que al limitado (2% de los pacientes). Tras la introducción de los inhibidores del enzima conversor de angiotensina (IECAs) se observó una mejora sobresaliente de la supervivencia, pasando de ser de 18% al año de seguimiento a un 76% al año y 60% a los 5 años. Se ha relacionado más a la

forma difusa y a los anticuerpos anti-RNA polimerasa III, así como a la toma de corticoides en las semanas previas. El uso previo de IECAs no ha demostrado ningún efecto protector e incluso se ha relacionado con un peor pronóstico en caso de desarrollar CRE¹⁶⁻⁷.

La ***afectación gastrointestinal*** es muy variada, pudiendo afectar cualquier punto del tubo digestivo, así como el hígado. La más prevalente es la afectación esofágica, presente hasta en el 90% de los pacientes, en forma de hipomotilidad del cuerpo esofágico e hipotonía del esfínter esofágico inferior (EEI), y poniéndose de manifiesto en forma de pirosis y disfagia. Además, no es infrecuente la afectación gástrica en forma de hipomotilidad o ectasia vascular antral (GAVE) y también la afectación de intestino delgado en forma de hipomotilidad o sobrecrecimiento bacteriano. La afectación hepática en forma de cirrosis biliar primaria (CBP) es infrecuente¹⁸.

1.1.5. Perfil inmunológico

La ES se ha relacionado con la presencia de autoanticuerpos. Más de un 95% de los pacientes presentan positividad para los ANA. Los dos principales corresponden a los anti-centrómero (ACA) y los anti-topoisomerasa I (anti-scl70). Los ACA se relacionan con el subtipo limitada, el patrón capilaroscópico

lento de Maricq y la génesis de HTAP y calcinosis. Los anti-scl70 se relacionan con el subtipo difuso, el patrón capilaroscópico activo de Maricq y la génesis de EPID y CRE.

Se han descrito diferentes autoanticuerpos también relacionados con ES como son los anti-Th/To, anti-RNA polimerasa III, anti Pm-Scl, anti-U1RNP, anti-U3RNP y anti-Ku. Los anti Th/To se asocian también al subtipo limitada y a la afectación pulmonar. Los anti-RNA polimerasa III se asocian a la forma difusa y a la génesis de CRE. Los anti Pm-Scl se han asociado a la forma limitada con calcinosis y solapamiento con miopatía inflamatoria. Los anti-U1RNP se han asociado a la forma limitada y a mayor afectación articular, así como solapamiento con miopatía inflamatoria. Los anti-U3RNP se han asociado a la forma difusa, a raza negra y a la afectación muscular, pulmonar y renal¹⁹.

1.1.6. Tratamiento

La ES se considera una enfermedad crónica, no existe tratamiento curativo, sin embargo disponemos de diversas terapias para cada una de sus manifestaciones orgánicas:

El **fenómeno de Raynaud** precisa inicialmente de medidas de protección del frío. En el primer escalón terapéutico figuran los antagonistas del

calcio (principalmente nifedipino, amlodipino y diltiazem). Se han utilizado también IECAs y antagonistas del receptor de angiotensina II (principalmente losartan), pentoxifilina, inhibidores de la recaptación de serotonina, antiagregantes y nitratos tópicos. En casos graves con presencia de úlceras digitales o isquemia crítica es preciso tratamiento con prostaglandinas intravenosas. Los antagonistas del receptor de endotelina, en especial Bosentan, han demostrado su utilidad en la profilaxis secundaria de las úlceras digitales. Asimismo, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (en especial sildenafil) han demostrado su utilidad en el Raynaud grave²⁰.

Para la ***afectación cutánea*** se han probado diversas terapias (inmunosupresores, rapamicina, antitirocin kinasa, globulina antitimocito, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, antitumor necrosis factor o antiTNF, antiCD20, penicilamina, interferon gamma, etc) sin haber demostrado hasta la fecha evidencia científica de mejora. En la fase inicial edematosa podrían estar indicados los corticoides tópicos, si bien es preciso conocer que es una fase transitoria y su tratamiento no cambiará la evolución cutánea²¹.

En la ***afectación pulmonar*** podemos encontrar básicamente afectación intersticial parenquimatosa en forma de EPID o también HTAP. El tratamiento de la HTAP es parejo al administrado para la HTAP idiopática, basándose en los antagonistas del receptor de endotelina, los inhibidores de fosfodiesterasa 5 y las prostaglandinas. Dado que su pronóstico es todavía más sombrío que en

el caso de la forma idiopática, se habla en los últimos años de iniciar un tratamiento más agresivo en forma de biterapia en vez de comenzar con monoterapia como sería el tratamiento clásico de dicha dolencia. En el caso de la EPID se han probado diversas terapias sin haber demostrado una mejora por radiología o por pruebas funcionales, sino únicamente un enlentecimiento de su curso. Se ha descrito este efecto en el caso de la ciclofosfamida y el micofenolato básicamente, si bien se han probado otros inmunosupresores, antitirocin kinasa, D-penicilamina, interferón gamma, globulina antitímocítica, anti-CD20, anti-CD25, autotransplante de células madre hematopoyéticas...). Usualmente se usan dosis bajas de prednisona en los primeros momentos del tratamiento, intentando rápidamente bajar por debajo de los 20mg/día para evitar el desarrollo de CRE²².

La **afectación cardíaca** es muy variada y se puede presentar en forma de pericarditis, miocardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca biventricular o alteración del ritmo. No hay que olvidar la afectación de cavidades derechas como consecuencia de la afectación pulmonar propia de la enfermedad²³.

La **CRE** precisa de un tratamiento con IECAs (en especial captopril) lo antes posible con el objetivo de normalizar la hipertensión arterial y evitar el progresivo deterioro renal que rápidamente evoluciona irremediablemente hacia la insuficiencia renal terminal y la necesidad de instaurar hemodiálisis. En caso de no conseguir normalizar las cifras tensionales con IECAs se pueden agregar otros antihipertensivos como por ejemplo los antagonistas del calcio²⁴.

La ***afectación digestiva*** es muy variada y el tratamiento depende del órgano afectado. Para la afectación esofágica se requiere el tratamiento intensivo del reflujo gastroesofágico con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) y procinéticos (metoclopramida, cleboride). En caso de aparecer estenosis esofágica podría ser preciso realizar dilataciones endoscópicas periódicas. Para la dismotilidad gástrica o intestinal se precisa el uso de procinéticos. En caso de sobrecrecimiento bacteriano es preciso tratamiento antibiótico. En caso de afectación hepática en forma de cirrosis biliar primaria se instaura tratamiento con ácido ursodesoxicólico²⁵.

Se han descrito otras manifestaciones orgánicas como la afectación articular (en forma de artralgias, artritis o roces tendinosos), la afectación muscular (en forma de miositis proximal), la calcinosis, el síndrome seco o la neuropatía periférica.

1.2. MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

De entre las enfermedades autoinmunes, la ES constituye una de las enfermedades con peor pronóstico vital. Múltiples series se han publicado en la literatura médica desde mediados del siglo XX, mostrando datos referentes a la mortalidad y supervivencia de estos pacientes²⁶⁻⁹⁹, así como algunas revisiones al respecto¹⁰⁰⁻⁹.

1.2.1. Mortalidad

Diversos meta-análisis¹¹⁰⁻¹⁴ se han realizado en los últimos años evaluando el ratio estandarizado de mortalidad (SMR) recogido en alguna de las series publicadas. El SMR es el ratio entre la mortalidad observada en los pacientes con ES y la mortalidad esperada en la población de referencia ajustada por edad y sexo. Es por tanto un parámetro más válido a la hora de evaluar mortalidad que una cifra cruda de mortalidad no ajustada. El primer meta-análisis por Ioannidis et al englobaba a 7 estudios con un rango de SMR entre 1,5 y 7,2 (SMR global no publicado), Elhai et al. con 9 estudios y un SMR global de 3,53(IC95% 3,03-4,11), Toledano et al. con 7 estudios y un SMR global de 3,51(IC95% 2,74-4,50) y Komócsi et al. con 10 estudios y un SMR global de 3,24 (IC95% no publicado). Recientemente, hemos publicado el último y más extenso meta-análisis hasta la fecha (Rubio-Rivas et al.) y publicado en *Seminars in Arthritis and Rheumatism* en 2014¹¹⁴. En él se realiza el meta-análisis englobando los resultados de 17 estudios y se muestra una

SMR global de 2,72 (IC95% 1,93-3,83). Para aquéllos estudios previos a 1990 el SMR era 3,35 (IC95% 1,57-7,11) y para aquéllos posteriores a 1990 era 2,42 (IC95% 1,89-3,11). En la meta-regresión posterior mostrada en el mismo estudio y ajustada por el año medio de cada cohorte se observa una mortalidad decreciente con el paso del tiempo de una manera estadísticamente significativa (coeficiente $b=-0,064$ p 0,02). Se calculó asimismo el SMR para diferentes subgrupos: para las formas difusas se estimó un SMR 4,73 (IC95% 3,69-6,07) y para las formas limitadas un SMR 2,04 (IC95% 1,55-2,68). El SMR para el género masculino fue 3,14 (IC95% 2,62-3,76) y para el género femenino 2,93 (IC 95% 2,36-3,64).

1.2.2. Causas de muerte

Para el estudio de las causas de muerte es importante diferenciar entre aquéllas relacionadas o no con la ES. En ocasiones es difícil atribuir a la ES la causa de la muerte. En un reciente estudio se han meta-analizado las causas de muerte descritas en la literatura¹⁴, procedentes de cohortes completas. Globalmente la afectación pulmonar descrita como hipertensión pulmonar o enfermedad intersticial constituye la principal causa de muerte en estos pacientes. En segundo lugar figura la afectación cardíaca, seguida de la renal y finalmente la gastrointestinal. En concreto, un 47,6% de todas las muertes se habían debido a causas relacionadas con la ES, entre ellas un 47,8% se atribuyeron a causas pulmonares (incluyendo HTAP y EPID), un 25,6% a

causas cardíacas, un 18,5% a causas renales y un 7,6% a causas gastrointestinales. El 52,4% de las muertes se atribuyeron a causas no directamente relacionadas con la ES, destacando entre ellas un 12,2% de las muertes secundarias a cáncer, 7,5% a infección y 11,9% a aterosclerosis.

Comparados los estudios previos a 1990 con los posteriores a 1990 se observa un cambio de patrón evidente pues el fallecimiento debido a la patología pulmonar es más prevalente que antes de 1990 y el fallecimiento por patología renal en cambio es mucho menos prevalente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. En concreto, en los estudios previos a 1990, la muerte debida a ES se reportó en un 43,6%, entre ellas 37,5% por causas pulmonares, 24% por causas cardíacas, 26% a causas renales y 10,2% a causas gastrointestinales. Para los estudios posteriores a 1990, un 52,9% de las muertes se debieron a ES, entre ellas 56,3% a causas pulmonares, 26,9% a causas cardíacas, 12,3% a causas renales y 5,5% a causas gastrointestinales. La regresión lineal posterior mostró diferencias estadísticamente significativas hacia un incremento del porcentaje de muertes debidas a causas pulmonares y un descenso de ese porcentaje para las causas renales con el paso del tiempo. Estos resultados son congruentes con la única publicación en la literatura (Steen et al)⁵⁸ que ya describía este mismo efecto pero en una única cohorte estratificada por quinquenios de 1972 a 2002.

1.2.3. Supervivencia

De manera análoga se realizó el meta-análisis de estos estudios evaluando la supervivencia en estas cohortes. En el caso de la supervivencia es crucial diferenciar si ésta ha sido medida desde el debut de la enfermedad o bien desde el momento del diagnóstico (entendido como fecha del primer Raynaud o bien la del primer síntoma excluyendo el Raynaud), pues es evidente que los 3 tiempos son en general diferentes y en ocasiones el intervalo de tiempo puede encontrarse por encima de los 10 años desde el primer síntoma hasta que se recibe el diagnóstico. El momento del diagnóstico es un parámetro no tan real a la hora de evaluar el curso de la enfermedad como lo sería el debut de la misma, pero es ciertamente un parámetro homogéneo en todos los estudios que nos permite meta-analizarlos. Por otro lado, la evaluación desde el primer síntoma podría parecer más ajustado a lo que significa el curso de la enfermedad, sin embargo es menos fiable a la hora de recoger los datos antiguos y por otro lado ha sido definido en cada cohorte de una manera muy diversa, en ocasiones entendiendo el fenómeno de Raynaud como el debut de la enfermedad y en otras escogiendo la esclerosis cutánea u otra afección orgánica como momento de debut. Esa misma heterogeneidad nos lleva a tomar con cautela los resultados surgidos del análisis de supervivencia meta-analizado desde las cohortes en las que se calcula a partir del debut de la enfermedad.

La supervivencia fue analizada a los 1, 5, 10 y 20 años desde el debut y desde el diagnóstico. Los resultados fueron calculados inicialmente como medias y desviación estándar, mostrando una supervivencia media desde el debut de la enfermedad (primer Raynaud) de 87,6% (DE 9,1) a los 5 años, 74,2% (DE 10,9) a los 10 años y 55,8% (DE 21,1) a los 20 años. Desde el debut de la enfermedad excluyendo el Raynaud como primer síntoma encontramos una supervivencia acumulada de 93,5% (DE 2,1) a 1 año, 84,1% (DE 8,5) a los 5 años, 75,5% (DE 6,3) a los 10 años y 48,5% (DE 9,2) a los 20 años. Desde el diagnóstico la supervivencia fue estimada en 86,5% (DE 9,4) a 1 año, 74,9% (DE 13,6) a los 5 años, 62,5% (DE 14,5) a los 10 años y 41,8% (DE 16,2) a 20 años.

Para el subtipo ESL la supervivencia acumulada se estimó desde el diagnóstico en 90,9% (DE 4,9) a los 5 años y 78,2% (DE 8,9) a los 10 años. Desde el debut de la enfermedad (primer Raynaud) se estimó en 83,2% (DE 11,5) a los 10 años. Desde el debut de la enfermedad (primer síntoma excluyendo Raynaud) se estimó en 100% a 1 año, 93,7% (DE 4,9) a 5 años y 86,9% (DE 8,6) a 10 años.

Para el subtipo ESD la supervivencia acumulada se estimó desde el diagnóstico en 69,6% (DE 12,8) a 5 años y 55,6% (DE 20,3) a 10 años. Desde el debut de la enfermedad (primer Raynaud) se estimó en 66,3% (DE 21) a 10 años. Desde el debut de la enfermedad (primer síntoma excluyendo Raynaud)

se estimó en 60% a 1 año, 68,3% (DE 20,8) a 5 años y 50,5% (DE 17) a 10 años.

Estratificando de nuevo la cohorte entre los estudios antes y después de 1990 se observó una mejor supervivencia en los estudios posteriores a 1990 en todos los tiempos (1, 5, 10 y 20 años) pero sin embargo sólo se alcanzó la significación estadística claramente a los 5 años de seguimiento desde el diagnóstico. Por regresión lineal se mostraba en las series más recientes una mejor supervivencia y además significativa a 5 años (coeficiente $b=0,595$ $p<0,001$) y 10 años (coeficiente $b=0,536$ $p=0,025$). Los datos de supervivencia al año y a los 20 años de seguimiento eran también mejores en los estudios más modernos pero eran poco valorables por incluir pocos estudios, sobretudo en el grupo posterior a 1990. Estos datos sugieren el hecho de que las nuevas terapias han mejorado ciertamente lo que podríamos llamar mortalidad precoz y sin embargo han modificado en menor medida la mortalidad tardía. Entre esas terapias tienen especial protagonismo los IECAs para la crisis renal esclerodérmica, los inhibidores de fosfodiesterasa 5 y los antagonistas del receptor de endotelina usados en la hipertensión pulmonar y quizás el tratamiento inmunosupresor utilizado en la enfermedad intersticial pulmonar y en el subtipo difuso de la ES como tratamiento de fondo.

Estos datos son congruentes con el estudio realizado previamente por Nithyanova et al.⁷⁹, comparando la supervivencia dentro de una misma cohorte entre los pacientes diagnosticados en el período 1990-93 con aquéllos

diagnosticados entre 2000-03. Demostraron una mayor supervivencia en el período 2000-03, sugiriendo que estas diferencias podrían estar en relación con un diagnóstico mejor y más precoz de la afectación orgánica y la optimización de las nuevas terapias, sobretodo para la hipertensión pulmonar a partir de los primeros años del siglo XXI.

Los factores de riesgo relacionados con peor pronóstico vital descritos en la citada revisión sistemática han sido muy variados, siendo los principales una mayor edad al diagnóstico, género masculino, afectación cardíaca, renal y pulmonar al diagnóstico, elevación de VSG y la mayor extensión de la afectación cutánea. Estos mismos factores fueron meta-analizados para cuantificar el riesgo, resultando un hazard ratio (HR) 1,05 (IC95% 1,04-1,06) para edad/año, HR 1,88 (IC95% 1,48-2,38) para género masculino, HR 3,43 (IC95% 1,35-8,70) para afectación cardíaca, HR 4,22 (IC95% 3,42-5,19) para afectación renal, HR 2,62 (IC95%1,64-4,17) para hipertensión pulmonar, HR 2,89 (IC95% 2,24-3,72) para enfermedad intersticial pulmonar, HR 2,77 (IC95% 2,06-3,71) para elevación de VSG, HR 2,28 (IC95% 1,69-3,08) para el subtipo difuso.

Nuestro objetivo en el presente estudio es evaluar el cambio en el patrón de mortalidad en la cohorte española del registro RESCLE, con una mortalidad esperada debida a patología pulmonar con mayor protagonismo en las últimas 2 décadas respecto a los años 80 del pasado siglo y una disminución del porcentaje de muertes debidas a patología renal. Asimismo, queremos valorar

si se observa una mejoría de la supervivencia de los pacientes diagnosticados en los años 2000-05 respecto a aquéllos diagnosticados en 1990-95 a raíz del uso de nuevas terapias en especial para la patología renal y pulmonar.

2. OBJETIVOS

1. Estudio de las causas de muerte del RESCLE y su evolución a lo largo de las últimas 3 décadas.
2. Estudio del cambio de patrón de mortalidad dependiendo del momento de la evolución de la enfermedad.
3. Cálculo del SMR de la cohorte RESCLE.
4. Estudio de supervivencia de la cohorte global
5. Valoración de los cambios en la supervivencia en la cohorte RESCLE dependiendo del momento del diagnóstico de la enfermedad.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. REGISTRO RESCLE

El presente estudio se ha realizado a partir de la cohorte de pacientes del registro RESCLE (Registro de ESCLERodermia), creado por la Sociedad Española de Medicina Interna en 2008 como preRESCLE y, posteriormente en 2011 como el registro RESCLE definitivo, gracias al soporte de SHmedical y Actelion. En el presente estudio se incluye el análisis de 1135 pacientes diagnosticados en las décadas de 1980-89, 1990-99 y 2000-09. Todos los centros participantes obtuvieron la aprobación del comité ético de cada centro. En total son pacientes procedentes de 20 centros hospitalarios de España:

1. Hospital Vall d'Hebron - Barcelona (Barcelona)
 - Médico responsable: C. Simeón (Medicina Interna)
2. Corporación Sanitaria Universitaria Parc Taulí - Sabadell (Barcelona)
 - Médico responsable: C. Tolosa (Medicina Interna)
3. Hospital de Cruces - Barakaldo (Vizcaya)
 - Médico responsable: M. Egurbide (Medicina Interna)
4. Hospital Universitario San Cecilio - Granada (Granada)
 - Médico responsable: N. Ortego (Medicina Interna)

-
5. Hospital Universitario Virgen del Rocío - Sevilla (Sevilla)
 - Médico responsable: M. Castillo (Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar)
 6. Hospital Regional Universitario de Málaga - Málaga (Málaga)
 - Médico responsable: M. Camps (Medicina Interna)
 7. Hospital Universitario Miguel Servet - Zaragoza (Zaragoza)
 - Médico responsable: L. Sáez (Medicina Interna)
 8. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" - Zaragoza (Zaragoza)
 - Médico responsable: A. Marín (Medicina Interna. Unidad de Autoinmunes)
 9. Hospital Clinic - Barcelona (Barcelona)
 - Médico responsable: G. Espinosa (Enfermedades Autoinmunes)
 10. Hospital Universitario Central de Asturias - Oviedo (Asturias)
 - Médico responsable: D. Colunga (Medicina Interna)
 11. Hospital La Paz - Madrid (Madrid)
 - Médico responsable: J. Ríos (Medicina Interna)
 12. Hospital Universitario Virgen de las Nieves - Granada (Granada)
 - Médico responsable: J. Vargas (Medicina Interna)
 13. Hospital Universitario de Bellvitge - L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
 - Médico responsable: M. Rubio (Medicina Interna)

14. Hospital Universitari Mútua Terrassa - Terrassa (Barcelona)
 - Médico responsable: M. Rodríguez (Medicina Interna)
15. Hospital Nuestra Señora de la Candelaria - Sta. Cruz de Tenerife (Sta. Cruz de Tenerife)
 - Médico responsable: J. Escobedo (Medicina Interna)
16. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo - Vigo (Pontevedra)
 - Médico responsable: M. Freire (Medicina Interna)
17. Hospital de Manises - Manises (Valencia)
 - Médico responsable: G. Salvador (Medicina Interna)
18. Hospital de Cabueñes - Gijón (Asturias)
 - Médico responsable: L. Trapiella (Medicina Interna)
19. Hospital de Vega Baja de Orihuela - Orihuela (Alicante)
 - Médico responsable: R. Hurtado (Medicina Interna)
20. Hospital Monte San Isidro - León (León)
 - Médico responsable: A. Muela (Medicina Interna)

Los datos demográficos, clínicos, analíticos y capilaroscópicos se recogieron siguiendo un protocolo estándar y fueron introducidos en una base de datos Acces para su ulterior análisis mediante el paquete estadístico SPSS 18.0.

3.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO

3.2.1. Definición de los subtipos cutáneos

- **Esclerosis sistémica cutánea difusa:** afectación cutánea en forma de induración cutánea proximal a codos y rodillas.

- **Esclerosis sistémica cutánea limitada:** afectación cutánea en forma de induración cutánea distal a codos y rodillas, así como afectación de la cara y el cuello.

- **Esclerodermia sine scleroderma:** afectación visceral característica de esclerodermia pero sin afectación cutánea, acompañado de capilaroscopia patológica y autoanticuerpos característicos (ANA, anticentrómero, antitopoisomerasa).

- **Pre-esclerodermia:** presencia de Raynaud, capilaroscopia alterada y autoanticuerpos característicos (ANA, anticentrómero, antitopoisomerasa).

3.2.2. Definición de la afectación visceral

- **Afectación pulmonar:** presencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa o hipertensión arterial pulmonar.

- **Afectación cardíaca:** presencia de pericarditis, miocardiopatía isquémica sin factores cardiovasculares clásicos asociados, defectos de perfusión reversibles por gammagrafía con Talio tras estimulación fría, alteraciones estructurales detectadas por ecografía Doppler, anormalidades electrocardiográficas sin otra causa identificable, fracción de eyección de ventrículo izquierdo <50% o de ventrículo derecho <40% diagnosticadas por ecocardiografía o ventriculografía.

- **Afectación renal:** definida por crisis renal, o sea, deterioro de la función renal en un corto período de tiempo en ausencia de otras enfermedades renales, con sedimento urinario normal e hipertensión maligna.

3.2.3. Definición de las causas de muerte

Se recogieron las causas de muerte, siendo clasificadas como relacionadas o no con ES. Entre las causas relacionadas con la ES se definió aquéllas relacionadas con la afectación pulmonar, cardíaca y renal. Entre las causas no relacionadas con la ES se definieron aquéllas relacionadas con infección, cáncer y cardiovascular.

3.2.3.1. Causas relacionadas con ES

Causa pulmonar

Definida por defunción derivada de EPID o HTAP. Esta última se definió por una medida de la presión de arteria pulmonar sistólica (PAPs) >40mmHg estimada por ecocardiograma Doppler o bien una PAP media \geq 25mmHg en reposo por cateterismo cardíaco derecho. La EPID se definió por uno de los siguientes criterios:

1. Patrón restrictivo en las pruebas funcionales respiratorias definido por una capacidad vital forzada (FVC) <80%.
2. Patrón radiológico intersticial evidenciado por radiografía simple de tórax o TCAR.

3. Alveolitis confirmada por un lavado broncoalveolar con neutrofilia $\geq 3\%$, eosinofilia $\geq 2\%$ o linfocitosis $\geq 15\%$.

Causa cardíaca

Definida por defunción derivada de la afectación cardíaca esclerodérmica, en concreto secundaria a insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y arritmias.

Causa renal

Definida por defunción derivada de una crisis renal esclerodérmica, la cual se definió según los criterios de Traub et al.¹¹⁵ por el rápido deterioro de la función renal con sedimento urinario normal en un periodo menor a 1 mes y en ausencia de nefropatía previa, o bien por la combinación de un deterioro rápido moderado-severo de la hipertensión arterial $>160/90$ mmHg acompañado de una elevación de actividad de la renina plasmática (al menos el doble del límite normal) y manifestaciones compatibles con hipertensión maligna como retinopatía hipertensiva grados III/IV, edema pulmonar o encefalopatía hipertensiva.

3.2.3.2. Causas no relacionadas con ES

Infección

Definida por defunción derivada de la presencia de sepsis independientemente de la toma o no de tratamiento corticoideo o inmunosupresor favorecedor.

Cáncer

Definida por defunción derivada de una neoplasia diseminada o secundaria a una complicación aguda claramente relacionada con la neoplasia. A pesar de haberse descrito una mayor incidencia de cáncer en pacientes con ES, hemos decidido incluir el cáncer entre las causas no relacionadas con la ES pues su patogenia no es vascular, fibrótica o autoinmune que son la base patogénica de la ES y de sus afecciones viscerales.

Cardiovascular aterosclerótica

Definida por defunción derivada de la afectación vascular en territorio cerebral, coronario o vascular periférico en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos previos y claramente no relacionada con cardiopatía esclerodérmica. Al igual que con el cáncer, se ha descrito mayor incidencia de afectación vascular de gran vaso. Sólo los casos con claros factores de riesgo

cardiovascular y afectación arteriosclerótica difusa por pruebas complementarias han sido incluidos como causas cardiovasculares no relacionadas con ES.

3.3. ESTUDIO DE LA MORTALIDAD

Las causas de muerte se expresaron en forma de número absoluto de muertes y porcentaje referente a la cohorte global desde 1980 a 2009 y detallado para cada una de las 3 décadas, según la década de diagnóstico del paciente y según la década en la que se produjo el evento. Posteriormente se comparó los cambios en el patrón de causas de muerte en cada una de las décadas, especificando las causas relacionadas con ES (pulmonar, cardíaca y renal) y las no relacionadas (infección, cáncer, cardiovascular), expresadas en número absoluto y porcentaje.

Hemos incluido el estudio de las causas de muerte precoz en los primeros 5 años de seguimiento desde el diagnóstico, las muertes en el seguimiento entre 5 y 10 años y las muertes tardías más allá de los 10 años de seguimiento.

Para el estudio de mortalidad de la cohorte completa se calculó el SMR de acuerdo con el método descrito por Breslow y Day¹¹⁶ y a partir de los datos específicos de mortalidad obtenidos del Instituto Nacional Español de Estadística en el período 1990-2009. Para el cálculo del SMR se excluyó la década de 1980-89 pues creemos que en el registro RESCLE pueden no estar introducidos algunos pacientes fallecidos en aquella época, por lo que se podría producir un sesgo infravalorando la mortalidad debida a ES. Para el cálculo del SMR para mayores de 65 años se decidió arbitrariamente realizar el

estudio para las edades 65 a 84 años, excluyendo unos pocos pacientes diagnosticados en nuestra cohorte por encima de esa edad y evitando así la comparativa con las tasas de mortalidad española hasta los 100 años que podrían haber sesgado el resultado de mortalidad esperada y por ende el SMR.

3.4. ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA

Para el análisis de supervivencia, ésta se calculó a partir de la fecha de diagnóstico y también a partir de la fecha de debut de la enfermedad, entendida como la fecha del primer síntoma reconocido por el paciente (en la mayor parte de pacientes el fenómeno de Raynaud). Inicialmente se calculó la supervivencia de la cohorte entera. Se realizó posteriormente el análisis de supervivencia comparativo entre los pacientes diagnosticados entre 1990-95 y aquéllos diagnosticados entre 2000-05, de forma global y también especificada por subtipos (difusa y limitada/sine esclerodermia). Se detalló asimismo, la incidencia de afectación orgánica relacionada con ES (cardíaca, renal, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar y gastrointestinal) para los 2 períodos. La fecha de ambos períodos se escogió arbitrariamente de forma similar al estudio de la cohorte inglesa de Nihtyanova et al²¹. El estudio de supervivencia de ambas cohortes se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y utilizando el log-rank test para compararlas. Se escogió inicialmente como punto de partida el inicio de los síntomas.

3.5. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

3.5.1. Datos demográficos

- Género: hombre / mujer
- Edad en el momento del debut de la ES
- Edad al diagnóstico
- Tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico

3.5.2. Datos clínicos

- Subtipo de ES:
 - Difusa
 - Limitada
 - Sine scleroderma
 - Pre-esclerodermia
- Criterios ACR 1980
- Afección digestiva:
 - *Esofágica*

-
- *Gástrica y/o intestinal*
 - *Hepática*
 - **Afección respiratoria: Total pacientes con pruebas funcionales respiratorias (PFR) realizadas**
 - *EPID*
 - *FVC (% del esperado)*
 - *FVC < 70%*
 - *DLCO/VA (% del esperado)*
 - *DLCO/VA < 70%*
 - **Hipertensión pulmonar**
 - **Afección cardíaca**
 - *Pericarditis*
 - *Isquemia*
 - *Alteración de conducción*
 - **Crisis renal esclerodérmica**
 - **Afección osteomuscular**
 - *Artritis*
 - *Miopatía*
 - *Roces tendinosos*
 - *Contracturas articulares*

3.5.3. Datos analíticos

- ANA
- Anti-centrómero
- Anti-topoisomerasa I
- Anti-RNP
- Anti Pm-Scl
- Anti-RNA polimerasa III

3.5.4. Causas de muerte

- EPID
- HTAP
- Crisis renal esclerodérmica
- Neoplasia
- Cardiopatía isquémica
- Accidente vascular cerebral (AVC)
- Insuficiencia renal crónica (IRC)
- Enfermedad pulmonary obstructive crónica (EPOC)
- Sepsis
- Tromboembolismo pulmonary (TEP)
- Insuficiencia cardiaca
- Arritmia

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Este estudio representa un estudio nacional retrospectivo. Las variables categóricas se han expresado como número absoluto y porcentaje. Las variables continuas se han expresado como media y desviación estándar. Para el análisis de las diferencias entre variables categóricas se utilizó el test de chi-cuadrado. El T-test y el test ANOVA se utilizó para la comparación de variables cuantitativas. Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Las curvas de supervivencia se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier y el log-rank test se utilizó para mostrar las diferencias. Todos los análisis se realizaron mediante el paquete informático SPSS 18.0 para Windows.

El cálculo del SMR se realizó a partir del ratio de muertes observadas por las muertes esperadas según la tasa bruta de mortalidad para la población de referencia española ajustada por edad y sexo.

4. RESULTADOS

4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA COHORTE

La cohorte sujeta al presente estudio está constituida por 1135 pacientes, distribuidos en: 148 pacientes diagnosticados en la década 1980-89, 392 pacientes en la década 1990-99 y 595 pacientes en la década 2000-09. Mayoritariamente, como en otras series, correspondían a mujeres: 126 (85%) diagnosticadas en la década 1980-89, 362 (92%) en la década 1990-99 y 521 (88%) en la década 2000-09 (Tabla 5.1.).

Al inicio de los síntomas, la edad media para cada una de las décadas era de 42 años (DE 14), 44 años (DE 15) y 47 años (DE 17) respectivamente. En el momento del diagnóstico, la edad media para cada década era de 48 años (DE 13), 51 años (DE 15) y 53 años (DE 16). Así, los pacientes diagnosticados en la década de 2000 no sólo debutaron a mayor edad sino que se diagnosticaron más tardíamente que en décadas previas, y estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Entre el momento del debut y del diagnóstico transcurrieron 11 años (DE 11) en la década 1980-89, 8,9 años (DE 10) en la década 1990-99 y 6,6 años (DE 9,3) en la década 2000-09, diferencias también estadísticamente significativas (Tabla 5.1.).

En cuanto al subtipo de esclerodermia, en la década 1980-89 49 pacientes (33%) correspondían al subtipo difuso, 93 pacientes (63%) al limitado, 5 pacientes (3,4%) al subtipo *sine scleroderma* y 1 paciente (0,7%) al subtipo pre-esclerodermia. En la década 1990-99, 99 pacientes (25%) correspondían al subtipo difuso, 249 pacientes (64%) al limitado, 30 pacientes (7,7%) al subtipo *sine scleroderma* y 14 pacientes (3,6%) al subtipo pre-esclerodermia. En la década 2000-09, 151 pacientes (25%) correspondían al subtipo difuso, 339 pacientes (57%) al limitado, 58 pacientes (9,7%) al subtipo *sine scleroderma* y 47 pacientes (7,9%) al subtipo pre-esclerodermia (Tabla 5.1.).

En la década 1980-89, presentaban ANA positivos 132 pacientes (89%), ACA positivos 46 pacientes (36%) y anti-scl70 positivos 32 pacientes (25%). En la década 1990-99, presentaban ANA positivos 357 pacientes (91%), ACA positivos 182 pacientes (51%) y anti-scl70 positivos 86 pacientes (24%). En la década 2000-09, presentaban ANA positivos 543 pacientes (91%), ACA positivos 229 pacientes (43%) y anti-scl70 positivos 128 pacientes (24%).

En cuanto a la incidencia de **afectación digestiva**, se describió en 125 pacientes (85%) en la década 1980-89, afectación esofágica en 121 (82%), gástrica y/o intestinal en 38 (26%) y hepática en 5 (3,4%). En la década 1990-99 se describió la afectación digestiva en 292 pacientes (75%), esofágica en 265 (68%), gástrica y/o intestinal en 91 (23%) y hepática en 29 (7,4%). En la década 2000-09 se describió la afectación digestiva en 372 pacientes (63%),

esofágica en 330 (56%), gástrica y/o intestinal en 120 (20%) y hepática en 46 (7,8%). Las diferencias por décadas para la afectación digestiva fueron significativas ($p < 0,001$), así como para la afectación esofágica ($p < 0,001$). No hubo diferencias para la afectación gástrica y/o intestinal ($p = 0,282$) o hepática ($p = 0,165$).

En cuanto a la incidencia de **afectación cardíaca**, se describió en 62 pacientes (42%) en la década 1980-89, pericarditis en 6 (4,8%), isquemia en 37 (30%) y alteración de la conducción en 29 (23%). En la década 1990-99 se describió la afectación cardíaca en 104 pacientes (27%), pericarditis en 18 (5,7%), isquemia en 36 (11%) y alteración de la conducción en 57 (18%). En la década 2000-09 se describió la afectación cardíaca en 111 pacientes (19%), pericarditis en 26 (7,3%), isquemia en 24 (6,7%) y alteración de la conducción en 48 (13%). Las diferencias por décadas para la afectación cardíaca fueron significativas ($p < 0,001$), así como para la isquemia ($p < 0,001$) y alteración de conducción ($p = 0,030$). No hubo diferencias para pericarditis ($p = 0,538$).

En cuanto a la incidencia de **afectación osteomuscular**, se describió en 118 pacientes (80%) en la década 1980-89, artritis en 31 (22%), miopatía en 16 (11%), roces tendinosos en 12 (8,3%) y contracturas articulares en 29 (42%). En la década 1990-99 se describió la afectación osteomuscular en 265 pacientes (68%), artritis en 71 (19%), miopatía en 37 (10%), roces tendinosos en 16 (4,3%) y contracturas articulares en 62 (28%). En la década 2000-09 se describió la afectación osteomuscular en 336 pacientes (57%), artritis en 82

(17%), miopatía en 66 (14%), roces tendinosos en 29 (6,1%) y contracturas articulares en 76 (18%). Las diferencias por décadas para la afectación cardíaca fueron significativas ($p < 0,001$), así como para las contracturas articulares ($p < 0,001$). No hubo diferencias para artritis ($p = 0,466$), miopatía ($p = 0,220$) o roces tendinosos ($p = 0,196$).

La **afectación renal** descrita como crisis renal esclerodérmica se presentó en 5 pacientes (3,6%) en la década 1980-89, 11 pacientes (3,1%) en la década 1990-99 y 13 pacientes (3,3%) en la década 2000-09, siendo las diferencias no significativas ($p = 0,964$).

La incidencia de **afectación respiratoria** en las 3 décadas no encontró diferencias significativas de forma global. La EPID se presentó en la década 1980-89 en 88 pacientes (60%), en la década 1990-99 en 173 pacientes (44%) y en la década 2000-09 en 250 pacientes (42%), con una $p = 0,001$. La HTAP se presentó en la década 1980-89 en 42 pacientes (31%), en la década 1990-99 en 71 pacientes (21%) y en la década 2000-09 en 109 pacientes (21%), con una $p = 0,027$. Comparamos igualmente el estudio respiratorio funcional en las 3 décadas. La media de la capacidad vital forzada (FVC) fue de $77 \pm 22\%$ en la década 1980-89, $84 \pm 23\%$ en la década 1990-99 y $86 \pm 23\%$ en la década 2000-09 ($p < 0,001$). Una FVC $< 70\%$ se encontró en 43 pacientes (37%) en la década 1980-89, 85 pacientes (26%) en la década 1990-99 y 121 (24%) en la década 2000-09 ($p = 0,016$). La media del ratio DLco/VA fue $83 \pm 60\%$ (% del

valor esperado) en la década 1980-89, $77 \pm 40\%$ en la década 1990-99 y $72 \pm 26\%$ en la década 2000-09 ($p < 0,015$).

4.2. RATIO ESTANDARIZADO DE MORTALIDAD (SMR)

El estudio de mortalidad según el análisis del SMR muestra una mortalidad aumentada respecto a la población general española. El estudio lo hemos realizado para el período 1990-2009. Hemos excluido del estudio la década de 1980 con el convencimiento de la falta de fallecidos registrados en dicho período, lo cual podría minusvalorar la mortalidad real. La cohorte global del registro RESCLE de 1990 a 2009 muestra un SMR global de 2,34 (IC95% 2,24-2,44). Estratificado por género, encontramos un SMR de 3,62 (IC95% 3,50-3,74) para el sexo masculino y de 2,29 (IC95% 2,18-2,39) para el sexo femenino. Estratificado por subtipos cutáneos la forma difusa presenta un SMR de 2,13 (IC95% 2,04-2,23) y la limitada 2,06 (IC95% 1,96-2,15). Estratificado según grupos de edad al diagnóstico, encontramos un SMR 1,29 (IC95% 1,26-1,33) para aquellos pacientes con edad igual o superior a 65 años al diagnóstico y un SMR 7,06 (IC95% 6,71-7,41) para aquellos pacientes menores de 65 años al diagnóstico (Tabla 5.2.).

4.3. CAUSAS DE MUERTE DE LA COHORTE GLOBAL

4.3.1. Según década de diagnóstico

Se han recogido las causas de muerte recogidas en los pacientes diagnosticados en cada una de las décadas. Se recogieron 62 muertes (42%) entre los pacientes diagnosticados en 1980-89, 72 muertes (18%) entre los pacientes diagnosticados en 1990-99 y 77 muertes (13%) entre los pacientes diagnosticados en 2000-09 (Tabla 5.3.1.).

Las muertes relacionadas con esclerodermia se describieron en 34 pacientes (59%) en la década 1980-89 vs 46 pacientes (71%) en la década 1990-99 vs 36 pacientes (48%) en la década 2000-09, con una p 0,024. Las muertes no relacionadas con esclerodermia se describieron en 24 pacientes (41%) en la década 1980-89 vs 19 pacientes (29%) en la década 1990-99 vs 39 pacientes (52%) en la década 2000-09, con una p 0,024.

Las causas pulmonares en conjunto constituyeron las principales causas de muerte relacionada con ES, siendo la causa de muerte (para cada una de las décadas) en 23 pacientes (68%) en la década 1980-89 vs 32 (70%) pacientes en la década 1990-99 vs 23 pacientes (64%) en la década 2000-09. La EPID se definió como principal causa de muerte en 7 pacientes (12%) en la década 1980-89 vs 11 pacientes (17%) en la década 1990-99 vs 8 pacientes

(11%) en la década 2000-09, con una p 0,528. La HTAP se definió como principal causa de muerte en 10 pacientes (17%) en la década 1980-89 vs 10 pacientes (15%) en la década 1990-99 vs 12 pacientes (16%) en la década 2000-09, con una p 0,961. La conjunción EPID/HTAP como causa de muerte se describió en 6 pacientes (10%) en la década 1980-89 vs 11 pacientes (17%) en la década 1990-99 vs 3 (4%) en la década 2000-09, con una p 0,041.

Las causas renales asociadas a ES y descritas como crisis renal esclerodérmica llevaron a la muerte a 4 pacientes (12%) en la década 1980-89 vs 8 pacientes (17%) en la década 1990-99 vs 2 pacientes (5,6%) en la década de los años 2000-09, con una p 0,245.

Las causas cardíacas en relación a ES se describieron como causa principal de muerte en 7 pacientes (21%) vs 6 pacientes (13%) vs 11 pacientes (31%) en las décadas de 1980-89, 1990-99 y 2000-09 respectivamente, con una p 0,245.

Entre las causas no relacionadas con la esclerodermia se encuentra la muerte debida a cáncer, descrita en 7 pacientes (12%) en la década 1980-89 vs 9 pacientes (14%) en la década 1990-99 vs 12 pacientes (16%) en la década 2000-09, con una p 0,809. La sepsis se describió en 0 pacientes en la década 1980-89 vs 4 pacientes (6,2%) en la década 1990-99 vs 4 pacientes (5,3%) en la década 2000-09, con una p 0,173. La insuficiencia renal crónica se describió en 0 pacientes en la década 1980-89 vs 0 pacientes en la década

1990-99 vs 2 pacientes (2,7%) en la década 2000-09, con una p 0,191. Entre las causas vasculares ateroscleróticas se describió el ictus en 1 paciente (1,7%) en la década 1980-89 vs 0 pacientes en la década 1990-99 vs 1 paciente (1,3%) en la década 2000-09, con una p 0,595.

4.3.2. Según la década en la que se produjo el evento

Además del interés que tiene el estudio de cada cohorte de pacientes según la década de su diagnóstico, hemos creído oportuno el estudio de las causas de muerte en cada una de las décadas. En la década 1980-89 se reportaron 8 muertes, en 1990-99 49 muertes y en 2000-09 115 muertes (Tabla 5.3.2.).

La muerte se reportó como relacionada con ES en 7 pacientes en 1980-89 (100%), en 26 pacientes en 1990-99 (59%) y en 69 pacientes en 2000-09 (62%). Estas diferencias no alcanzaron significación estadística (p 0,281) si bien marcan una tendencia. Entre éstas, en la década 1980-89, de los 7 fallecidos 3 se debieron a afectación pulmonar en forma de HTAP o EPID (43%), 3 a renal (43%) y 1 a cardíaca (14%). En la década 1990-99, de los 26 fallecidos 18 se debieron a afectación pulmonar en forma de HTAP o EPID (69%), 6 a renal (23%) y 2 a cardíaca (7,7%). En la década 2000-09, de los 69 fallecidos 51 se debieron a afectación pulmonar en forma de HTAP o EPID (74%), 7 a renal (10%) y 11 a cardíaca (16%).

Inversamente, las muertes no relacionadas con ES han ido ganando protagonismo con el paso del tiempo. En la década 1980-89 no se reportó ningún fallecido, en 1990-99 fueron 18 muertes (41%) y en 2000-09 fueron 42 muertes (38%). Entre estas cabe destacar las neoplasias, infecciones y causas cardiovasculares ateroscleróticas. En la década de los 90' destacan 4 muertes por neoplasia (9,1% del total de muertes) y 1 muerte de causa cardiovascular (2,3% del total). En la década 2000-09 destacan 18 muertes por neoplasia (16% del total), 3 por infección (2,7% del total) y ninguna cardiovascular.

4.3.3. Mortalidad precoz, intermedia y tardía

Finalmente, hemos valorado las causas de muerte precoz en los primeros 5 años desde el diagnóstico, intermedia de los 5 a 10 años desde el diagnóstico y tardía más allá de los 10 años (Tabla 5.3.3.).

En los primeros 5 años desde el diagnóstico (Tabla 5.3.4.) se han descrito 81 muertes, siendo la mortalidad debida a ES (59%) ligeramente superior a la no atribuida a ES (41%). En los 45 pacientes cuya muerte se atribuyó a ES encontramos que la mortalidad se debió a causa pulmonar en 27 pacientes (60%), a causa renal en 10 pacientes (22%) y a causa cardíaca en 8 pacientes (18%). Estratificado según década de diagnóstico, observamos que en los pacientes diagnosticados en la década 1980-89 se certificó la defunción

precoz en 7 pacientes, siendo ésta relacionada con ES en 5 pacientes (83%), 2 por causa pulmonar (40%), 3 por causa renal (60%) y ninguna por causa cardíaca. En los pacientes diagnosticados en la década 1990-99 se certificó la defunción precoz en 19 pacientes, siendo ésta relacionada con ES en 14 pacientes (82%), 8 por causa pulmonar (57%), 6 por causa renal (43%) y ninguna por causa cardíaca. En los pacientes diagnosticados en la década 2000-09 se certificó la defunción precoz en 49 pacientes, siendo ésta relacionada con ES en 24 pacientes (51%), 16 por causa pulmonar (67%), 1 por causa renal (4,2%) y 7 por causa cardíaca (29%). Las diferencias entre las frecuencias de muerte debida a ES entre las diferentes décadas fue estadísticamente significativa (p 0,039).

En el período de tiempo entre los 5 y 10 años desde el diagnóstico (Tabla 5.3.5.) se han descrito 60 muertes, siendo la mortalidad debida a ES (63%) claramente superior a la no atribuida a ES (37%). En los 36 pacientes cuya muerte se atribuyó a ES encontramos que la mortalidad se debió a causa pulmonar en 26 pacientes (72%), a causa renal en 2 pacientes (5,6%) y causa cardíaca en 8 pacientes (22%). Estratificado según década de diagnóstico, observamos que en los pacientes diagnosticados en la década 1980-89 se certificó la defunción en 14 pacientes, siendo ésta relacionada con ES en 9 pacientes (64%), en 7 pacientes por causa pulmonar (78%) y en 2 por causa cardíaca (22%). En los pacientes diagnosticados en la década 1990-99 se certificó la defunción en 24 pacientes, siendo ésta relacionada con ES en 16 pacientes (76%), 13 por causa pulmonar (81%), 1 por causa renal (6,3%) y 2

por causa cardíaca (13%). En los pacientes diagnosticados en la década 2000-09 se certificó la defunción en 22 pacientes, siendo ésta relacionada con ES en 11 pacientes (50%), 6 por causa pulmonar (55%), 1 por causa renal (9,1%) y 4 por causa cardíaca (36%). Las diferencias entre las frecuencias de muerte debida a ES entre las diferentes décadas no alcanzaron significación estadística, si bien marca una tendencia (p 0,204).

Más allá de los 10 años desde el diagnóstico (Tabla 5.3.6.) se han descrito 81 muertes, siendo la mortalidad debida a ES (51%) similar a la no atribuida a ES (49%). En los 40 pacientes cuya muerte se atribuyó a ES encontramos que la mortalidad se debió a causa pulmonar en 28 pacientes (70%), a causa renal en 3 pacientes (7,5%) y causa cardíaca en 9 pacientes (23%). Estratificado según década de diagnóstico, observamos que en los pacientes diagnosticados en la década 1980-89 se certificó la defunción en 39 pacientes, siendo ésta relacionada con ES en 19 pacientes (51%), 13 por causa pulmonar (68%), 1 por causa renal (5,3%) y 5 por causa cardíaca (26%). En los pacientes diagnosticados en la década 1990-99 se certificó la defunción en 27 pacientes, siendo ésta relacionada con ES en 16 pacientes (59%), 11 por causa pulmonar (69%), 1 por causa renal (6,3%) y 4 por causa cardíaca (25%). En los pacientes diagnosticados en la década 2000-09 se certificó la defunción en 6 pacientes, siendo ésta relacionada con ES en 1 paciente (17%), atribuida a causa pulmonar (100%). Las diferencias entre las frecuencias de muerte debida a ES entre las diferentes décadas son evidentes pero no alcanzaron

significación estadística por falta de muestra, si bien marcan una tendencia ($p = 0,168$).

De manera global, hemos observado que las diferencias entre las frecuencias de muerte debida a ES entre las diferentes décadas no alcanzaron significación estadística ($p = 0,310$), si bien marcan una clara tendencia a favor de una mortalidad debida principalmente a causas no relacionadas con ES cuanto más tardía es la muerte y cuanto más moderna es la serie de pacientes.

En resumen, en relación a las causas de muerte podemos observar que la mortalidad debida a causas pulmonares es la principal en todas las épocas y no tiene un predominio en tiempo desde el diagnóstico, pues de las 81 muertes atribuidas a causa pulmonar, 27 son en los primeros 5 años, 26 muertes en el período de 5-10 años y 28 muertes más allá de los 10 años. Las causas cardíacas se distribuyen también de manera homogénea, pues de los 25 fallecidos 8 lo hacen en los primeros 5 años, 8 entre los 5 y 10 años y 9 más allá de los 10 años de seguimiento. Sin embargo, entre los 15 pacientes fallecidos por causa renal se observa claramente cómo se agrupan principalmente en los primeros 5 años de enfermedad, pues en ese período mueren 10 de los 15 pacientes, 2 en el período de 5-10 años y 3 más allá de los 10 años.

4.4. CAUSAS DE MUERTE SEGÚN EL SUBTIPO DE ESCLEROSIS SISTÉMICA

Hemos realizado el estudio de mortalidad estratificado según el subtipo de ES, difusa o limitada/*sine scleroderma* (Tabla 5.3.7.). El hecho de juntar la forma limitada con la *sine scleroderma* reside en el hecho de que son formas parejas clínica y analíticamente, compartiendo supervivencias similares según cohortes previas procedentes del mismo registro RESCLE y siguiendo por otra parte los criterios clasificatorios de LeRoy en 2001.

4.4.1. Mortalidad en el subtipo limitada/*sine scleroderma*

Entre las formas limitada/*sine scleroderma* se describieron 143 fallecidos en estas 3 décadas (73 relacionadas con ES). De ellos, 49 (67,1%) se debieron a causas pulmonares, 4 (5,5%) a causas renales y 20 (27,4%) a causas cardíacas.

Según la década de diagnóstico (Tabla 5.4.1.), entre aquéllos diagnosticados en la década 1980-89 se produjeron 36 muertes (21 relacionadas con ES), 15 (71,4%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), 1 (4,8%) por causa renal y 5 (23,8%) por causa cardíaca. En los diagnosticados en la década 1990-99 se produjeron 45 muertes (25 relacionadas con ES), 16 (64%)

por causa pulmonar (HTAP o EPID), 3 (12%) por causa renal y 6 (24%) por causa cardíaca. En los diagnosticados en la década 2000-09 se produjeron 46 muertes (22 relacionadas con ES), 15 (68,2%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), ninguno por causa renal y 7 (31,8%) por causa cardíaca. La significación estadística para cada una de las causas entre las diferentes décadas resultó en una p 0,864 para las causas pulmonares (HTAP o EPID), p 0,211 para las renales y p 0,787 para las cardíacas.

Estratificado según la década en la que se produjo el fallecimiento (Tabla 5.4.2.), en la década 1980-89 se describieron 3 muertes (las 3 relacionadas con ES), 2 (66,7%) por causa pulmonar, 1 (33,3%) por causa renal y ninguna por causa cardíaca. En la década 1990-99 se describieron 30 muertes (16 relacionadas con ES), 12 (75%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), 2 (12,5%) por causa renal y 2 (12,5%) por causa cardíaca. En la década 2000-09 se describieron 72 muertes (39 relacionadas con ES), 28 (71,8%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), 1 (2,6%) por causa renal y 10 (25,6%) por causa cardíaca. La significación estadística para cada una de las causas entre las diferentes décadas resultó en una p 0,946 para las causas pulmonares (HTAP o EPID), p 0,075 para las renales y p 0,364 para las cardíacas.

En cuanto al momento en el que se produce el fallecimiento (Tabla 5.4.3.), hemos asimismo estratificado la muerte en precoz (primeros 5 años desde el diagnóstico), intermedia (5 a 10 años) y tardía (más allá de los 10 años). En los primeros 5 años se describieron 50 muertes (25 relacionadas con

ES), 16 (64%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), 3 (12%) por causa renal y 6 (24%) por causa cardíaca. Entre 5 y 10 años desde el diagnóstico se produjeron 36 muertes (22 relacionadas con ES), 16 (72,7%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), 1 (4,5%) por causa renal y 5 (22,7%) por causa cardíaca. Más allá de los 10 años desde el diagnóstico se produjeron 51 muertes (24 relacionadas con ES), 16 (66,7%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), ninguna por causa renal y 8 (33,3%) de causa cardíaca. La significación estadística para cada una de las causas entre los diferentes períodos resultó en una p 0,810 para las causas pulmonares (HTAP o EPID), p 0,184 para las renales y p 0,667 para las cardíacas.

4.4.2. Mortalidad en el subtipo difuso

Entre las formas difusas se describieron 92 fallecidos en estas 3 décadas (53 relacionadas con ES). De ellos, 36 (67,9%) se debieron a causas pulmonares (HTAP o EPID), 11 (20,8%) a causas renales y 6 (11,3%) a causas cardíacas.

Según la década de diagnóstico (Tabla 5.5.1.), entre aquellos diagnosticados en la década 1980-89 se produjeron 26 muertes (13 relacionadas con ES), 8 (61,5%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), 3 (23,1%) por causa renal y 2 (15,4%) por causa cardíaca. Entre los diagnosticados en la década 1990-99 se produjeron 27 muertes (21 relacionadas con ES), 16

(76,2%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), 5 (23,8%) por causa renal y ninguno por causa cardíaca. En los diagnosticados en la década 2000-09 se produjeron 31 muertes (14 relacionadas con ES), 8 (57,1%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), 2 (14,3%) por causa renal y 4 (28,6%) por causa cardíaca. La significación estadística para cada una de las causas entre las diferentes décadas resultó en una p 0,453 para las causas pulmonares (HTAP o EPID), p 0,772 para las renales y p 0,041 para las cardíacas.

Estratificado según la década en la que se produjo el fallecimiento (Tabla 5.5.2.), en la década 1980-89 se describieron 5 muertes (4 relacionadas con ES), 1 (25%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), 2 (50%) por causa renal y 1 (25%) por causa cardíaca. En la década 1990-99 se describieron 19 muertes (10 relacionadas con ES), 6 (60%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), 4 (40%) por causa renal y ninguna por causa cardíaca. En la década 2000-09 se describieron 42 muertes (29 relacionadas con ES), 23 (79,3%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), 5 (17,2%) por causa renal y 1 (3,4%) por causa cardíaca. La significación estadística para cada una de las causas entre las diferentes décadas resultó en una p 0,064 para las causas pulmonares (HTAP o EPID), p 0,182 para las renales y p 0,115 para las cardíacas.

En cuanto al momento en el que se produce el fallecimiento (Tabla 5.5.3.), hemos estratificado la muerte en precoz (primeros 5 años desde el diagnóstico), intermedia (5 a 10 años) y tardía (más allá de los 10 años). En los primeros 5 años se describieron 31 muertes (20 relacionadas con ES), 11

(55%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), 7 (35%) por causa renal y 2 (10%) por causa cardíaca. Entre 5 y 10 años desde el diagnóstico se produjeron 24 muertes (14 relacionadas con ES), 10 (71,4%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), 1 (7,1%) por causa renal y 3 (21,4%) por causa cardíaca. Más allá de los 10 años desde el diagnóstico se produjeron 30 muertes (16 relacionadas con ES), 12 (75%) por causa pulmonar (HTAP o EPID), 3 (18,8%) por causa renal y 1 (6,3%) de causa cardíaca (p 0,416). La significación estadística para cada una de las causas entre los diferentes tiempos resultó en una p 0,399 para las causas pulmonares (HTAP o EPID), p 0,144 para las renales y p 0,416 para las cardíacas.

4.5. CAUSAS DE MUERTE POR GRUPOS DE EDAD AL DIAGNÓSTICO

Hemos escogido los 65 años de forma arbitraria y siguiendo la pauta de publicaciones anteriores para dividir la cohorte según la edad en el momento del diagnóstico. La muerte debida a ES se describió en 81 pacientes (56%) en el grupo <65 años y en 42 pacientes (60%) en el grupo ≥65 años (p 0,660). Las causas pulmonares (HTAP o EPID) fueron las responsables de la muerte en 57 pacientes (74%) en el grupo <65 años vs 26 pacientes (83,9%) en el grupo ≥65 años, las cardíacas en 7 pacientes (9,1%) en el grupo <65 años vs 3 pacientes (9,7%) en el grupo ≥65 años y las renales en 13 pacientes (16,9%) en el grupo <65 años vs 2 pacientes (6,4%) en el grupo ≥65 años (Tablas 5.6.1.).

En el estudio según década de diagnóstico (Tabla 5.6.2.) encontramos para la década de 1980-89 25 muertes (58%) relacionadas con ES en el grupo <65 vs 9 muertes (60%) en el grupo ≥65 años (p 1,000). Las causas pulmonares (HTAP o EPID) fueron las responsables de la muerte en 17 pacientes (68%) en el grupo <65 años vs 6 pacientes (67%) en el grupo ≥65 años (p 1,000), las cardíacas en 4 pacientes (16%) en el grupo <65 años vs 3 pacientes (33%) en el grupo ≥65 años (p 0,348) y las renales en 4 pacientes (16%) en el grupo <65 años vs 0 pacientes (0%) en el grupo ≥65 años (p 0,554).

En la década de 1990-99 encontramos 35 muertes (70%) relacionadas con ES en el grupo <65 vs 11 muertes (73%) en el grupo ≥65 años (p 1,000). Las causas pulmonares (HTAP o EPID) fueron las responsables de la muerte en 27 pacientes (77%) en el grupo <65 años vs 5 pacientes (46%) en el grupo ≥65 años (p 0,065), las cardíacas en 2 pacientes (5,7%) en el grupo <65 años vs 4 pacientes (36%) en el grupo ≥65 años (p 0,023) y las renales en 6 pacientes (17,3%) en el grupo <65 años vs 2 pacientes (18%) en el grupo ≥65 años (p 1,000).

En la década de 2000-09 encontramos 16 muertes (41%) relacionadas con ES en el grupo <65 vs 20 muertes (56%) en el grupo ≥65 años (p 0,251). Las causas pulmonares (HTAP o EPID) fueron las responsables de la muerte en 9 pacientes (56%) en el grupo <65 años vs 14 pacientes (70%) en el grupo ≥65 años (p 0,493), las cardíacas en 5 pacientes (31%) en el grupo <65 años vs 6 pacientes (30%) en el grupo ≥65 años (p 1,000) y las renales en 2 pacientes (13%) en el grupo <65 años vs 0 pacientes (0%) en el grupo ≥65 años (p 0,190).

4.6. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

4.6.1. De la cohorte global

Hemos evaluado la supervivencia de la cohorte global desde el primer síntoma (incluyendo el fenómeno de Raynaud). En los primeros años de seguimiento no hemos encontrado diferencias significativas en términos de supervivencia. Comparando las 3 décadas (1980-89, 1990-99 y 2000-09) encontramos a 5 años una supervivencia de 97% vs 96,8% vs 94,6%, a 10 años 93,2% vs 92,8% vs 89,4% y a 15 años 85,1% vs 85,8% vs 84,3%. A los 20 años de seguimiento encontramos una supervivencia de 74,4% vs 82,9% vs 78,9%, a 30 años 53,2% vs 72,4% vs 69,3% y a 40 años 38,5% vs 60,6% vs 57,4% (Figura 6.1.).

El log-rank test (Figura 6.1.) global comparativo entre las 3 curvas de supervivencia (décadas 1980-89, 1990-99 y 2000-09) fue significativo (log-rank p 0,024). También fue significativo entre la curva de las décadas 1980-89 y 1990-99 (log-rank p 0,009). Para las décadas 1980-89 y 2000-09 se observó una tendencia que no alcanzó significación (log-rank p 0,225), mientras que para las décadas 1990-99 y 2000-09 no se observaron diferencias (log-rank p 0,209).

4.6.2. Estudio comparativo 1990-95 vs 2000-05

De manera análoga al estudio por Nihtyanova et al.⁷⁹, hemos realizado el estudio comparativo de 2 períodos (Tabla 5.7.1.): 1990-05 vs 2000-05, siendo estudiados 186 y 337 pacientes respectivamente. Cumplían los criterios de la ACR 127(68%) vs 229 (68%) pacientes.

La edad en el momento del primer síntoma era 43 ± 16 años vs 47 ± 16 años (p 0,005) y en el momento del diagnóstico 51 ± 15 años vs 53 ± 15 años (p 0,146). El tiempo entre el primer síntoma y el diagnóstico fue de $9,9\pm 11$ años vs $6,6\pm 8,5$ años (p 0,003). En cuanto al género, eran mujeres 165 (89%) vs 292 (87%) pacientes (p 0,583).

No había diferencias en cuanto a los subtipos representados en los 2 períodos. Pertenecían al subtipo difuso (ESD) 49 (26%) pacientes vs 98 (29%) pacientes (p 0,543), al subtipo limitada (ESL) 116 (62%) pacientes vs 199 (59%) pacientes (p 0,514), al subtipo de *sine scleroderma* 13 (7%) pacientes vs 24 (7,1%) pacientes (p 1,000) y al subtipo pre-esclerodermia 8(4,3%) pacientes vs 16 (4,7%) pacientes (p 1,000).

El perfil inmunológico fue también parejo en ambos grupos. Ciento setenta (91%) pacientes vs 314 (93%) pacientes presentaban ANA + (p 0,489), 77 (46%) vs 140 (46%) pacientes presentaban ACA + (p 0,923), 44 (26%) vs 63 (21%) pacientes eran anti-scl70 + (p 0,170), 8 (4,8%) vs 9 (3%) pacientes

presentaban anti-RNP + (p 0,316), 2 (2,8%) vs 9 (4,7%) pacientes presentaban antiPm-Scl + (p 0,732) y 3 (20%) vs 6 (21%) pacientes presentaban anti-RNA polimerasa III + (p 1,000).

Hemos comparado la incidencia de afectación orgánica en ambas cohortes (Tabla 5.7.2.):

La incidencia de **afectación digestiva** fue mayor en el período 1990-95 de manera global pero las diferencias no fueron significativas, 138 (74%) vs 227 (68%) pacientes (p 0,135). Concretamente la afectación esofágica se describió en 129 (69%) vs 205 (61%) pacientes (p 0,070). La afectación gástrica/intestinal se describió en 31 (17%) vs 70 (21%) pacientes (p 0,298) y la afectación hepática en 13 (7%) vs 29 (8,7%) pacientes (p 0,615).

La incidencia de **afectación cardíaca** fue también mayor en el período 1990-95 de manera global, siendo las diferencias significativas, en concreto 54 (29%) vs 65 (19%) pacientes (p 0,012). La pericarditis se describió en 6 (3,9%) vs 17 (7,1%) pacientes (p 0,270). Sin embargo, la isquemia coronaria, más incidente en el período 1990-95, muestra diferencias también significativas, describiéndose en 19 (12%) vs 13 (5,4%) pacientes (p 0,022). Las alteraciones de la conducción son claramente más incidentes en el período 1990-95 y estas diferencias son también significativas, describiéndose en 34 (23%) vs 27 (11%) pacientes (p 0,004).

La incidencia de **afectación osteomuscular** fue también mayor en el período 1990-95 de manera global de manera significativa, 138 (74%) pacientes vs 197 (59%) con una $p < 0,001$. Sin embargo, ninguno de los subgrupos alcanzó la significación. Presentaron artritis 33 (19%) pacientes vs 50 (17%) con una $p 0,618$. La miopatía estuvo presente en 20 pacientes (11%) vs 43 pacientes (14%) con una $p 0,402$. Roces tendinosos se describieron en 10 pacientes (5,6%) vs 19 pacientes (6,4%) con una $p 0,844$. Finalmente, las contracturas articulares estuvieron presentes en 28 pacientes (27%) vs 45 pacientes (21%) con una $p 0,256$.

La **afectación renal** descrita como crisis renal esclerodérmica se presentó en 5 pacientes (2,9%) vs 9 pacientes (3,2%), siendo las diferencias no significativas ($p 1,000$).

La incidencia de **afectación respiratoria** en ambos grupos no encontró diferencias significativas. La EPID se presentó en 84 pacientes (45%) vs 156 (46%) con una $p 0,855$. La HTAP se presentó en 36 pacientes (23%) vs 69 pacientes (23%) con una $p 1,000$. Comparamos igualmente el estudio respiratorio funcional en ambas cohortes. La media de la capacidad vital forzada (FVC) fue de $83 \pm 23\%$ vs $88 \pm 23\%$ ($p 0,040$). Una FVC $< 70\%$ se encontró en 43 pacientes (28%) vs 65 pacientes (23%) con una $p 0,202$. La media del ratio DLco/VA fue 78 ± 44 (% del valor esperado) vs $73 \pm 26\%$ con una $p 0,253$ y el mismo valor por debajo del 70% se describió en 127 pacientes (76%) vs 203 pacientes (67%) con una $p 0,036$.

En cuanto al estudio de supervivencia entre ambos grupos (Figura 6.2) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos períodos (log-rank test 0,753):

Para el **período 1990-95** se encontró una supervivencia a 5 años de 95,8%, a 10 años 92,4%, a 15 años 82,5% y a 20 años 77,5%. Estratificado por subtipos (ESD vs ESL) encontramos una supervivencia de 92,8% vs 96,6% a 5 años, 82,3% vs 95,6% a 10 años, 73,8% vs 84,5% a 15 años y 57,6% vs 83,45% a 20 años. Hemos estratificado también en función de los 4 principales factores de riesgo (EPID, HTAP, CRE y afectación cardíaca). En los pacientes con EPID la supervivencia resultó ser 95,7% a 5 años, 88,1% a 10 años, 73,7% a 15 años y 66,7% a 20 años. En los pacientes con HTAP la supervivencia fue 96,9% a 5 años, 90,5% a 10 años, 74% a 15 años y 63,9% a 20 años. En los pacientes con CRE la supervivencia resultó ser 57,1% a 5 y 10 años y 28,6% a 15 y 20 años. En los pacientes con afectación cardíaca la supervivencia fue 90,6% a 5 años, 86,6% a 10 años, 74,5% a 15 años y 65,9% a 20 años.

Para el **período 2000-05** se encontró una supervivencia a 5 años de 95,4%, a 10 años 89,9%, a 15 años 83,3% y a 20 años 74,6%. Estratificado por subtipos (ESD vs ESL) encontramos una supervivencia de 88,4% vs 97,9% a 5 años, 77,6% vs 94% a 10 años, 66,4% vs 88,5% a 15 años y 55,4% vs 80% a 20 años. Hemos estratificado también en función de los 4 principales factores de riesgo (EPID, HTAP, CRE y afectación cardíaca). En los pacientes con EPID la supervivencia resultó ser 92,1% a 5 años, 82,8% a 10 años, 77,9% a 15

años y 62,6% a 20 años (no se encontraron diferencias con el período 1990-95, log-rank p 0,753). En los pacientes con HTAP la supervivencia resultó ser 94% a 5 años, 74,5% a 10 años, 63,8% a 15 años y 42,5% a 20 años (no se encontraron diferencias con el período 1990-95, log-rank p 0,320). En los pacientes con CRE la supervivencia resultó ser 76,2% a 5, 38,1% a 10 y 15 años y 0% a 20 años (no se encontraron diferencias con el período 1990-95, log-rank p 0,988). En los pacientes con afectación cardíaca la supervivencia fue 87,8% a 5 años, 79,4% a 10 años, 67,9% a 15 años y 46,8% a 20 años (no se encontraron diferencias con el período 1990-95, log-rank p 0,781).

En el caso del **subtipo limitada/sine scleroderma** (Figura 6.3) no se observan diferencias en términos de supervivencia en las primeras 2 décadas desde el diagnóstico y únicamente a partir de entonces se encuentran diferencias aunque no significativas a favor de una mejor supervivencia en la serie 2000-05 (log-rank p 0,498).

En el caso del **subtipo difuso** (Figura 6.4) no se observan diferencias en ningún momento del seguimiento desde el inicio de los síntomas en ambos períodos (log-rank p 0,467).

Por otro lado, hemos realizado el estudio de mortalidad y causas de muerte en ambos períodos (Tabla 5.7.3.). En la cohorte diagnosticada entre 1990-95 se han producido 49 muertes (26%) durante el seguimiento, mientras en la cohorte de pacientes diagnosticados entre 2000-05 se han descrito 47

muertes (14%). Obviamente los períodos de seguimiento son mayores para la primera cohorte. Hemos comparado las causas de muerte en ambos grupos. Se definió la EPID como principal causa de muerte en 7 pacientes (16%) vs 6 pacientes (13%) con una p 1,000, la HTAP en 6 pacientes (13%) vs 5 pacientes (11%) con una p 1,000 y conjuntamente EPID con HTAP en 8 pacientes (18%) vs 2 pacientes (4,4%) con una p 0,090. La crisis renal esclerodérmica se describió como causa de muerte en 4 pacientes (8,9%) vs 2 pacientes (4,4%) con una p 0,677. De manera global se consideró que la muerte estaba en relación a la esclerodermia en 31 pacientes (69%) vs 20 paciente (44%) con una p 0,033.

Entre las causas de muerte no relacionadas con esclerodermia destacamos la neoplasia en 7 pacientes (16%) vs 9 pacientes (20%) con una p 0,784, cardiopatía isquémica en 2 pacientes (4,4%) vs 1 paciente (2,2%) con una p 1,000, insuficiencia renal crónica en 0 pacientes vs 2 pacientes (4,4%) con una p 0,494 y sepsis en 2 pacientes (4,4%) vs 2 pacientes (4,4%) con una p 1,000.

5. TABLAS Y ANEXOS

5.1. DATOS GENERALES

	1980-89	1990-99	2000-09	p-valor	p-valor 1980-89 vs 2000-09
Total pacientes diagnosticados en cada período	148	392	595		
Edad al inicio del primer síntoma: años y DE	42±14	44±15	47±17	<0,001	
Edad al diagnóstico de esclerodermia: años y DE	48±13	51±15	53±16	<0,001	
Tiempo entre síntomas y diagnóstico: años y DE	11±11	8,9±10	6,6±9,3	<0,001	
Género:					
Hombres: n° y %	22 (15%)	30 (7,7%)	74 (12%)	0,019	0,414
Mujeres: n° y %	126 (85%)	362 (92%)	521 (88%)		
Tipo de esclerodermia					
Difusa: n° y %	49 (33%)	99 (25%)	151 (25%)	0,134	0,063
Limitada: n° y %	93 (63%)	249 (64%)	339 (57%)	0,091	0,226
Sine escleroderma: n° y %	5 (3,4%)	30 (7,7%)	58 (9,7%)	0,036	0,012
Pre-esclerodermia: n° y %	1 (0,7%)	14 (3,6%)	47 (7,9%)	<0,001	<0,001
Cumple criterios de ACR: n° y %	117 (79%)	261 (67%)	363 (61%)	<0,001	<0,001
Laboratorio					
ANA (+)	132 (89%)	357 (91%)	543 (91%)	0,729	0,428
ACA (+)	46 (36%)	182 (51%)	229 (43%)	0,004	0,165
Anti-Topoisomerasa (+)	32 (25%)	86 (24%)	128 (24%)	0,905	0,645
Anti-RNP (+)	8 (6,1%)	22 (6,3%)	19 (3,6%)	0,153	0,220
AntiPm-Scl (+)	5 (8,5%)	11 (7,0%)	21 (6,2%)	0,805	0,566
RNA polimerasa III (+)	5 (33%)	5 (15%)	15 (20%)	0,350	0,313

	1980-89	1990-99	2000-09	p-valor
Afección digestiva: N^o / n^o (%)	125 (85%)	292 (75%)	372 (63%)	<0,001
<i>Esofágica: N^o / n^o (%)</i>	121 (82%)	265 (68%)	330 (56%)	<0,001
<i>Gástrica y/o intestinal: N^o / n^o (%)</i>	38 (26%)	91 (23%)	120 (20%)	0,282
<i>Hepática: N^o / n^o (%)</i>	5 (3,4%)	29 (7,4%)	46 (7,8%)	0,165
Afección respiratoria:	139 (95%)	365 (93%)	540 (93%)	0,740
<i>EPID</i>	88 (60%)	173 (44%)	250 (42%)	0,001
<i>FVC (% del esperado): media, DS</i>	77±22	84±23	86±23	<0,001
<i>FVC < 70%: n^o y %</i>	43 (37%)	85 (26%)	121 (24%)	0,016
<i>DLCO/VA (% del esperado): media, DS</i>	83±60	77±47	72±26	0,015
<i>DLCO/VA < 70%: n^o y %</i>	105 (80%)	253 (72%)	354 (67%)	0,011
Hipertensión pulmonar: N^o / n^o (%)	42 (31%)	71 (21%)	109 (21%)	0,027
Afección cardíaca: N^o / n^o (%)	62 (42%)	104 (27%)	111 (19%)	<0,001
<i>Pericarditis: N^o / n^o (%)</i>	6 (4,8%)	18 (5,7%)	26 (7,3%)	0,538
<i>Isquemia: N^o / n^o (%)</i>	37 (30%)	36 (11%)	24 (6,7%)	<0,001
<i>Alteración de conducción: N^o / n^o (%)</i>	29 (23%)	57 (18%)	48 (13%)	0,030
Crisis renal esclerodérmica: N^o / n^o (%)	5 (3,6%)	11 (3,1%)	13 (3,3%)	0,964
Afección osteomuscular: N^o / n^o (%)	118 (80%)	265 (68%)	336 (57%)	<0,001
<i>Artritis: N^o / n^o (%)</i>	31 (22%)	71 (19%)	82 (17%)	0,466
<i>Miopatía: N^o / n^o (%)</i>	16 (11%)	37 (10%)	66 (14%)	0,220
<i>Roces tendinosos: N^o / n^o (%)</i>	12 (8,3%)	16 (4,3%)	29 (6,1%)	0,196
<i>Contracturas articulares: N^o / n^o (%)</i>	29 (42%)	62 (28%)	76 (18%)	<0,001

5.2. RATIO ESTANDARIZADO DE MORTALIDAD (SMR)

	PERÍODO	SMR (IC95%)
<i>GLOBAL</i>	1990-2009	2,34(2,24-2,44)
<i>HOMBRES</i>	1990-2009	3,62(3,50-3,74)
<i>MUJERES</i>	1990-2009	2,29(2,18-2,39)
<i>ESD</i>	1990-2009	2,13(2,04-2,23)
<i>ESL/sine</i>	1990-2009	2,06(1,96-2,15)
<i>≥65 años</i>	1990-2009	1,29(1,26-1,33)
<i><65 años</i>	1990-2009	7,06(6,71-7,41)

5.3. CAUSAS DE MUERTE DE LA COHORTE GLOBAL

5.3.1. Según década de diagnóstico

	1980-89	1990-99	2000-09	p-valor	p-valor 1980-89 vs 2000-09
Muerte:	62 (42%)	72 (18%)	77 (13%)	<0,001	<0,001
EPID	7 (12%)	11 (17%)	8 (11%)	0,528	0,791
HTAP	10 (17%)	10 (15%)	12 (16%)	0,961	1,000
EPID + HTAP	6 (10%)	11 (17%)	3 (4,0%)	0,041	0,177
PULMONAR	23 (40%)	32 (49%)	23 (31%)	0,081	0,358
Crisis renal esclerodérmica	4 (6,9%)	8 (12%)	2 (2,7%)	0,085	0,403
Neoplasia	7 (12%)	9 (14%)	12 (16%)	0,809	0,621
Cardiopatía isquémica	1 (1,7%)	2 (3,1%)	3 (4,0%)	0,749	0,632
AVC	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0,595	1,000
Insuficiencia renal crónica	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,7%)	0,191	0,504
EPOC	1 (1,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0,297	0,436
Sepsis	0 (0%)	4 (6,2%)	4 (5,3%)	0,173	0,132
TEP	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0,595	1,000
Insuficiencia cardíaca	6 (10%)	4 (6,2%)	4 (5,3%)	0,503	0,331
Arritmia	0 (0%)	0 (0%)	4 (5,3%)	0,035	0,132
Otras	16 (24%)	6 (9,2%)	19 (25%)	0,035	1,000
Muerte no relacionada con esclerodermia nº (%)	24 (41%)	19 (29%)	39 (52%)	0,024	0,293
Muerte relacionada con esclerodermia nº (%)	34 (59%)	46 (71%)	36 (48%)		
PULMONAR	23 (68%)	32 (70%)	23 (64%)	0,245	0,804
CRE	4 (12%)	8 (17%)	2 (5,6%)		0,422
CARDÍACA	7(21%)	6(13%)	11(31%)		0,417

5.3.2. Según la década en la que se produjo el evento

	1980-89	1990-99	2000-09	p-valor	p-valor 1980-89 vs 2000-09
Muerte:	8	49	115		
EPID	1 (14%)	9 (21%)	14 (13%)	0,464	1,000
HTAP	1 (14%)	7 (16%)	21 (19%)	0,878	1,000
EPID + HTAP	1 (14%)	2 (4,5%)	16 (14%)	0,222	1,000
PULMONAR	3 (43%)	18 (41%)	51 (46%)	0,847	1,000
Crisis renal esclerodérmica	3 (43%)	6 (14%)	7 (6,3%)	0,004	0,013
Neoplasia	0 (0%)	4 (9,1%)	18 (16%)	0,285	0,593
Cardiopatía isquémica	0 (0%)	1 (2,3%)	3 (2,7%)	0,901	1,000
AVC	0 (0%)	1 (2,3%)	0 (0%)	0,259	-
Insuficiencia renal crónica	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,8%)	0,628	1,000
EPOC	0 (0%)	1 (2,3%)	0 (0%)	0,259	-
Sepsis	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,7%)	0,495	1,000
TEP	0 (0%)	1 (2,3%)	1 (0,9%)	0,749	1,000
Insuficiencia cardiaca	1 (14%)	1 (2,3%)	6 (5,4%)	0,364	0,356
Arritmia	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,8%)	0,628	1,000
Otras	0 (0%)	11 (25%)	18 (16%)	0,197	0,593
Muerte no relacionada con esclerodermia n° (%)	0 (0%)	18 (41%)	42 (38%)	0,109	0,050
Muerte relacionada con esclerodermia n° (%)	7 (100%)	26 (59%)	69 (62%)		
PULMONAR	3 (43%)	18 (69%)	51 (74%)	0,118	0,183
CRE	3 (43%)	6 (23%)	7 (10%)		0,044
CARDIACA	1 (14%)	2 (7,7%)	11 (16%)		1,000

5.3.3. Causas de muerte precoz, intermedia o tardía

	≤5años	5-10 años	>10 años	p-valor
Muerte:	81	60	81	
EPID	10 (13%)	9 (16%)	8 (10%)	0,614
HTAP	12 (16%)	12 (21%)	10 (13%)	0,419
EPID + HTAP	5 (6,6%)	5 (8,8%)	10 (13%)	0,424
PULMONAR	27 (36%)	26 (46%)	28 (35%)	0,404
Crisis renal esclerodérmica	10 (13%)	2 (3,5%)	3 (3,8%)	0,036
Neoplasia	10 (13%)	4 (7,0%)	15 (19%)	0,132
Cardiopatía isquémica	2 (2,6%)	2 (3,5%)	2 (2,5%)	0,936
AVC	0 (0%)	2 (3,5%)	0 (0%)	0,064
Insuficiencia renal crónica	1 (1,3%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0,531
EPOC	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0,429
Sepsis	4 (5,3%)	4 (7,0%)	2 (2,5%)	0,458
TEP	1 (1,3%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0,531
Insuficiencia cardiaca	4 (5,3%)	4 (7,0%)	7 (8,9%)	0,683
Arritmia	2 (2,6%)	2 (3,5%)	0 (0%)	0,278
Otras	15 (20%)	9 (16%)	21 (27%)	0,292
Muerte no relacionada con esclerodermia n° (%)	31 (41%)	21 (37%)	39 (49%)	0,310
Muerte relacionada con esclerodermia n° (%)	45 (59%)	36 (63%)	40 (51%)	
PULMONAR	27 (60%)	26 (72%)	28 (70%)	
CRE	10 (22%)	2 (5,6%)	3 (7,5%)	0,168
CARDIACA	8 (18%)	8 (22%)	9 (23%)	

5.3.4. Causas de muerte precoz (< 5 años) según década de diagnóstico

	1980-89	1990-99	2000-09	p-valor	p-valor 1980-89 vs 2000-09
Muerte:	7	19	49		
EPID	1 (17%)	3 (17%)	6 (13%)	0,872	1,000
HTAP	1 (17%)	2 (11%)	8 (17%)	0,876	1,000
EPID + HTAP	0 (0%)	3 (18%)	2 (4,3%)	0,144	1,000
PULMONAR	2 (33%)	8 (47%)	16 (34%)	0,623	1,000
Crisis renal esclerodérmica	3 (50%)	6 (35%)	1 (2,1%)	<0,001	0,003
Neoplasia	0 (0%)	3 (18%)	7 (15%)	0,557	0,582
Cardiopatía isquémica	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,3%)	0,604	1,000
AVC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Insuficiencia renal crónica	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,1%)	0,780	1,000
EPOC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Sepsis	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,3%)	0,604	1,000
TEP	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,1%)	0,780	1,000
Insuficiencia cardiaca	0 (0%)	0 (0%)	3 (6,4%)	0,464	1,000
Arritmia	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,3%)	0,604	1,000
Otras	1 (17%)	0 (0%)	12 (26%)	0,067	1,000
Muerte no relacionada con esclerodermia nº (%)	1 (17%)	3 (18%)	23 (49%)	0,039	0,204
Muerte relacionada con esclerodermia nº (%)	5 (83%)	14 (82%)	24 (51%)		
PULMONAR	2 (40%)	8 (57%)	16 (67%)		0,339
CRE	3 (60%)	6 (43%)	1 (4,2%)	0,005	0,010
CARDIACA	0 (0%)	0 (0%)	7 (29%)		0,296

5.3.5. Causas de muerte intermedia (5-10 años) según década de diagnóstico

	1980-89	1990-99	2000-09	p-valor	p-valor 1980-89 vs 2000-09
Muerte:	14	24	22		
EPID	1 (7,1%)	6 (29%)	2 (9,1%)	0,128	1,000
HTAP	5 (36%)	4 (19%)	3 (14%)	0,274	0,217
EPID + HTAP	1 (7,1%)	3 (14%)	1 (4,5%)	0,513	1,000
PULMONAR	7 (50%)	13 (62%)	6 (27%)	0,069	0,286
Crisis renal esclerodérmica	0 (0%)	1 (4,8%)	1 (4,5%)	0,713	1,000
Neoplasia	0 (0%)	2 (9,5%)	2 (9,1%)	0,496	0,511
Cardiopatía isquémica	0 (0%)	1 (4,8%)	1 (4,5%)	0,713	1,000
AVC	1 (7,1%)	0 (0%)	1 (4,5%)	0,502	1,000
Insuficiencia renal crónica	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)	0,445	1,000
EPOC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Sepsis	0 (0%)	2 (9,5%)	2 (9,1%)	0,496	0,511
TEP	1 (7,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,209	0,389
Insuficiencia cardiaca	2 (14%)	1 (4,8%)	1 (4,5%)	0,472	0,547
Arritmia	0 (0%)	0 (0%)	2 (9,1%)	0,192	0,511
Otras	3 (21%)	1 (4,8%)	5 (23%)	0,217	1,000
Muerte no relacionada con esclerodermia n° (%)	5 (36%)	5 (24%)	11 (50%)	0,204	0,501
Muerte relacionada con esclerodermia n° (%)	9 (64%)	16 (76%)	11 (50%)		
PULMONAR	7 (78%)	13 (81%)	6 (55%)		0,374
CRE	0 (0%)	1 (6,3%)	1 (9,1%)	0,537	1,000
CARDIACA	2 (22%)	2 (13%)	4 (36%)		0,642

5.3.6. Causas de muerte tardía (> 10 años) según década de diagnóstico

	1980-89	1990-99	2000-09	p-valor	p-valor 1980-89 vs 2000-09
Muerte:	39	27	6		
EPID	5 (14%)	2 (7,4%)	0 (0%)	0,503	1,000
HTAP	4 (11%)	4 (15%)	1 (17%)	0,857	0,547
EPID + HTAP	4 (11%)	5 (19%)	0 (0%)	0,407	1,000
PULMONAR	13 (35%)	11 (41%)	1 (17%)	0,535	0,645
Crisis renal esclerodérmica	1 (2,7%)	1 (3,7%)	0 (0%)	0,883	1,000
Neoplasia	7 (19%)	4 (15%)	3 (50%)	0,145	0,127
Cardiopatía isquémica	1 (2,7%)	1 (3,7%)	0 (0%)	0,883	1,000
AVC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Insuficiencia renal crónica	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
EPOC	1 (2,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0,636	1,000
Sepsis	0 (0%)	2 (7,4%)	0 (0%)	0,194	-
TEP	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Insuficiencia cardiaca	4 (10%)	3 (11%)	0 (0%)	0,694	1,000
Arritmia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Otras	10 (27%)	5 (19%)	2 (33%)	0,635	1,000
Muerte no relacionada con esclerodermia nº (%)	18 (49%)	11 (41%)	5 (83%)	0,168	0,192
Muerte relacionada con esclerodermia nº (%)	19 (51%)	16 (59%)	1 (17%)		
PULMONAR	13 (68%)	11 (69%)	1 (100%)		1,000
CRE	1 (5,3%)	1 (6,3%)	0 (0%)	0,976	1,000
CARDIACA	5 (26%)	4 (25%)	0 (0%)		1,000

5.3.7. Causas de muerte según subtipo de ES

	<i>Difusa</i>	<i>Limitada-Sine</i>	<i>TOTAL</i>	<i>p-valor</i>
Muerte:	92	143	235	
EPID	17 (20,2%)	10 (7,2%)	27 (12,2%)	0,004
HTAP	7 (8,3%)	30 (21,7%)	37 (16,7%)	0,009
EPID + HTAP	12 (14,3%)	9 (6,5%)	21 (9,5%)	0,055
PULMONAR	36 (42,9%)	49 (35,5%)	85 (38,3%)	0,275
Crisis renal esclerodérmica	11 (13,1%)	4 (2,9%)	15 (6,8%)	0,003
Neoplasia	10 (11,9%)	19 (13,8%)	29 (13,1%)	0,689
Cardiopatía isquémica	0 (0,0%)	6 (4,3%)	6 (2,7%)	0,053
AVC	0 (0,0%)	2 (1,4%)	2 (0,9%)	0,268
Insuficiencia renal crónica	0 (0,0%)	2 (1,4%)	2 (0,9%)	0,268
EPOC	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,5%)	0,434
Sepsis	4 (4,8%)	7 (5,1%)	11 (5,0%)	0,918
TEP	1 (1,2%)	1 (0,7%)	2 (0,9%)	0,722
Insuficiencia cardíaca	3 (3,6%)	13 (9,4%)	16 (7,2%)	0,102
Arritmia	3 (3,6%)	1 (0,7%)	4 (1,8%)	0,122
Otras	16 (19,0%)	33 (23,9%)	49 (22,1%)	0,397
Muerte no relacionada con esclerodermia n° (%)	31 (36,9%)	65 (47,1%)	96 (43,2%)	0,137
Muerte relacionada con esclerodermia n° (%)	53 (63,1%)	73 (52,9%)	126 (56,8%)	
PULMONAR	36 (67,9%)	49 (67,1%)	85 (67,5%)	0,925
CRE	11 (20,8%)	4 (5,5%)	15 (11,9%)	0,009
CARDIACA	6 (11,3%)	20 (27,4%)	26 (20,6%)	0,028

5.4. CAUSAS DE MUERTE EN EL SUBTIPO LIMITADA / SINE SCLERODERMA

5.4.1. Según década de diagnóstico

	1980-89	1990-99	2000-09	p-valor	p-valor 1980-89 vs 2000-09
Muerte:	36	45	46		
EPID	2 (5,6%)	4 (10,0%)	3 (6,5%)	0,731	1,000
HTAP	9 (25,0%)	8 (20,0%)	11 (23,9%)	0,858	1,000
EPID + HTAP	4 (11,1%)	4 (10,0%)	1 (2,2%)	0,228	0,163
PULMONAR	15 (41,7%)	16 (40,0%)	15 (32,6%)	0,657	0,490
Crisis renal esclerodérmica	1 (2,8%)	3 (7,5%)	0 (0,0%)	0,147	0,439
Neoplasia	5 (13,9%)	5 (12,5%)	8 (17,4%)	0,804	0,766
Cardiopatía isquémica	1 (2,8%)	2 (5,0%)	3 (6,5%)	0,739	0,627
AVC	1 (2,8%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)	0,595	1,000
Insuficiencia renal crónica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (4,3%)	0,186	0,501
EPOC	1 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,300	0,439
Sepsis	0 (0,0%)	4 (10,0%)	0 (0,0%)	0,014	-
TEP	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)	0,435	1,000
Insuficiencia cardíaca	4 (11,1%)	4 (10,0%)	3 (6,5%)	0,745	0,694
Arritmia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)	0,435	1,000
Otras	8 (22,2%)	6 (15,0%)	12 (26,1%)	0,451	0,798
Muerte no relacionada con esclerosis nº (%)	15 (41,7%)	15 (37,5%)	24 (52,2%)		
Muerte relacionada con esclerosis nº (%)	21 (58,3%)	25 (62,5%)	22 (47,8%)	0,367	0,380
PULMONAR	15 (71,4%)	16 (64,0%)	15 (68,2%)	0,864	1,000
CRE	1 (4,8%)	3 (12,0%)	0 (0,0%)	0,211	0,488
CARDIACA	5 (23,8%)	6 (24,0%)	7 (31,8%)	0,787	0,736

5.4.2. Según década en la que se produjo el evento

	1980-89	1990-99	2000-09	p-valor	p-valor (1980-89 vs 2000-09)
Muerte:	3	30	72		
EPID	0 (0,0%)	3 (10,7%)	5 (7,1%)	0,735	1,000
HTAP	1 (33,3%)	7 (25,0%)	17 (24,3%)	0,938	1,000
EPID + HTAP	1 (33,3%)	2 (7,1%)	6 (8,6%)	0,313	0,264
PULMONAR	2 (66,7%)	12 (42,9%)	28 (40,0%)	0,648	0,564
Crisis renal esclerodérmica	1 (33,3%)	2 (7,1%)	1 (1,4%)	0,013	0,081
Neoplasia	0 (0,0%)	2 (7,1%)	14 (20,0%)	0,216	1,000
Cardiopatía isquémica	0 (0,0%)	1 (3,6%)	3 (4,3%)	0,926	1,000
AVC	0 (0,0%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	0,268	-
Insuficiencia renal crónica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,9%)	0,636	1,000
EPOC	0 (0,0%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	0,268	-
Sepsis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,9%)	0,636	1,000
TEP	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0,800	1,000
Insuficiencia cardíaca	0 (0,0%)	1 (3,6%)	6 (8,6%)	0,605	1,000
Arritmia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0,800	1,000
Otras	0 (0,0%)	8 (28,6%)	12 (17,1%)	0,300	1,000
Muerte no relacionada con esclerodermia n° (%)	0 (0,0%)	12 (42,9%)	31 (44,3%)		
Muerte relacionada con esclerodermia n° (%)	3 (100,0%)	16 (57,1%)	39 (55,7%)	0,315	0,257
PULMONAR	2 (66,7%)	12 (75,0%)	28 (71,8%)	0,946	1,000
CRE	1 (33,3%)	2 (12,5%)	1 (2,6%)	0,075	0,139
CARDIACA	0 (0,0%)	2 (12,5%)	10 (25,6%)	0,364	1,000

5.4.3. Causas de muerte precoz, intermedia o tardía

	≤5 años	5-10 años	>10 años	p-valor
Muerte:	50	36	51	
EPID	2 (4,2%)	4 (11,8%)	4 (7,8%)	0,435
HTAP	12 (25,0%)	10 (29,4%)	7 (13,7%)	0,183
EPID + HTAP	2 (4,2%)	2 (5,9%)	5 (9,8%)	0,521
PULMONAR	16 (33,3%)	16 (47,1%)	16 (31,4%)	0,298
Crisis renal esclerodérmica	3 (6,3%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0,191
Neoplasia	7 (14,6%)	1 (2,9%)	11 (21,6%)	0,055
Cardiopatía isquémica	2 (4,2%)	2 (5,9%)	2 (3,9%)	0,904
AVC	0 (0,0%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)	0,052
Insuficiencia renal crónica	1 (2,1%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0,506
EPOC	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	0,445
Sepsis	2 (4,2%)	2 (5,9%)	2 (3,9%)	0,904
TEP	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,410
Insuficiencia cardíaca	3 (6,3%)	3 (8,8%)	6 (11,8%)	0,632
Arritmia	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,410
Otras	12 (25,0%)	6 (17,6%)	13 (25,5%)	0,663
Muerte no relacionada con esclerodermia n° (%)	23 (47,9%)	12 (35,3%)	27 (52,9%)	0,272
Muerte relacionada con esclerodermia n° (%)	25 (52,1%)	22 (64,7%)	24 (47,1%)	0,272
PULMONAR	16 (64,0%)	16 (72,7%)	16 (66,7%)	0,810
CRE	3 (12,0%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0,184
CARDIACA	6 (24,0%)	5 (22,7%)	8 (33,3%)	0,667

5.5. CAUSAS DE MUERTE EN EL SUBTIPO DIFUSO

5.5.1. Según década de diagnóstico

	1980-89	1990-99	2000-09	p-valor	p-valor (1980-89 vs 2000-09)
Muerte:	26	27	31		
EPID	5 (22,7%)	7 (28,0%)	5 (17,2%)	0,639	0,728
HTAP	1 (4,5%)	2 (8,0%)	1 (3,4%)	0,745	1,000
EPID + HTAP	2 (9,1%)	7 (28,0%)	2 (6,9%)	0,062	1,000
PULMONAR	8 (36,4%)	16 (64,0%)	8 (27,6%)	0,021	0,554
Crisis renal esclerodérmica	3 (13,6%)	5 (20,0%)	2 (6,9%)	0,364	0,641
Neoplasia	2 (9,1%)	4 (16,0%)	4 (13,8%)	0,777	0,688
Cardiopatía isquémica	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)	-	-
AVC	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)	-	-
Insuficiencia renal crónica	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)	-	-
EPOC	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)	-	-
Sepsis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (13,8%)	0,033	0,124
TEP	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,288	0,431
Insuficiencia cardíaca	2 (9,1%)	0 (0,0%)	1 (3,4%)	0,275	0,571
Arritmia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (10,3%)	0,080	0,249
Otras	6 (27,3%)	0 (0,0%)	7 (24,1%)	0,021	1,000
Muerte no relacionada con esclerodermia n° (%)	9 (40,9%)	4 (16,0%)	15 (51,7%)	0,023	0,573
Muerte relacionada con esclerodermia n° (%)	13 (59,1%)	21 (84,0%)	14 (48,3%)	0,023	
PULMONAR	8 (61,5%)	16 (76,2%)	8 (57,1%)	0,453	1,000
CRE	3 (23,1%)	5 (23,8%)	2 (14,3%)	0,772	0,648
CARDIACA	2 (15,4%)	0 (0,0%)	4 (28,6%)	0,041	0,648

5.5.2. Según década en la que se produjo el evento

	1980-89	1990-99	2000-09	p-valor	p-valor (1980-89 vs 2000-09)
Muerte:	5	19	42		
EPID	1 (25,0%)	6 (37,5%)	9 (22,5%)	0,517	1,000
HTAP	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (10,0%)	0,343	1,000
EPID + HTAP	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (25,0%)	0,050	0,559
PULMONAR	1 (25,0%)	6 (37,5%)	23 (57,5%)	0,235	0,316
Crisis renal esclerodérmica	2 (50,0%)	4 (25,0%)	5 (12,5%)	0,131	0,113
Neoplasia	0 (0,0%)	2 (12,5%)	4 (10,0%)	0,757	1,000
Cardiopatía isquémica	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)	-	-
AVC	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)	-	-
Insuficiencia renal crónica	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)	-	-
EPOC	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)	-	-
Sepsis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,5%)	0,776	1,000
TEP	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	0,247	-
Insuficiencia cardíaca	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,001	0,091
Arritmia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,5%)	0,776	1,000
Otras	0 (0,0%)	3 (18,8%)	6 (15,0%)	0,643	1,000
Muerte no relacionada con esclerodermia n° (%)	0 (0,0%)	6 (37,5%)	11 (27,5%)	0,323	0,558
Muerte relacionada con esclerodermia n° (%)	4 (100,0%)	10 (62,5%)	29 (72,5%)	0,323	
PULMONAR	1 (25,0%)	6 (60,0%)	23 (79,3%)	0,064	0,052
CRE	2 (50,0%)	4 (40,0%)	5 (17,2%)	0,182	0,190
CARDIACA	1 (25,0%)	0 (0,0%)	1 (3,4%)	0,115	0,231

5.5.3. Causas de muerte precoz, intermedia o tardía

	<i>≤5años</i>	<i>5-10 años</i>	<i>>10 años</i>	<i>p-valor</i>
Muerte:	31	24	30	
EPID	8 (28,6%)	5 (21,7%)	4 (14,3%)	0,429
HTAP	0 (0,0%)	2 (8,7%)	3 (10,7%)	0,221
EPID + HTAP	3 (10,7%)	3 (13,0%)	5 (17,9%)	0,735
PULMONAR	11 (39,3%)	10 (43,5%)	12 (42,9%)	0,945
Crisis renal esclerodérmica	7 (25,0%)	1 (4,3%)	3 (10,7%)	0,088
Neoplasia	3 (10,7%)	3 (13,0%)	4 (14,3%)	0,920
Cardiopatía isquémica	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)	-
AVC	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)	-
Insuficiencia renal crónica	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)	-
EPOC	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)	-
Sepsis	2 (7,1%)	2 (8,7%)	0 (0,0%)	0,305
TEP	0 (0,0%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	0,291
Insuficiencia cardíaca	1 (3,6%)	1 (4,3%)	1 (3,6%)	0,987
Arritmia	1 (3,6%)	2 (8,7%)	0 (0,0%)	0,270
Otras	3 (10,7%)	3 (13,0%)	8 (28,6%)	0,170
Muerte no relacionada con esclerodermia n° (%)	8 (28,6%)	9 (39,1%)	12 (42,9%)	0,519
Muerte relacionada con esclerodermia n° (%)	20 (71,4%)	14 (60,9%)	16 (57,1%)	
PULMONAR	11 (55,0%)	10 (71,4%)	12 (75,0%)	0,399
CRE	7 (35,0%)	1 (7,1%)	3 (18,8%)	0,144
CARDIACA	2 (10,0%)	3 (21,4%)	1 (6,3%)	0,416

5.6. CAUSAS DE MUERTE POR GRUPOS DE EDAD AL DIAGNÓSTICO

5.6.1. Mortalidad entre <65 años y ≥ 65 años

	<65 años	≥ 65 años	p-valor
Muerte:	150 (15%)	77 (27%)	<0,001
<i>EPID</i>	19 (13%)	8 (11%)	0,828
<i>HTAP</i>	19 (13%)	16 (23%)	0,079
<i>EPID + HTAP</i>	19 (13%)	2 (2,9%)	0,015
<i>Crisis renal esclerodérmica</i>	13 (9,0%)	2 (2,9%)	0,152
<i>Neoplasia</i>	25 (17%)	4 (5,7%)	0,020
<i>Cardiopatía isquémica</i>	3 (2,1%)	3 (4,3%)	0,395
<i>AVC</i>	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0,548
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0,548
<i>EPOC</i>	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0,327
<i>Sepsis</i>	4 (2,8%)	6 (8,6%)	0,083
<i>TEP</i>	2 (1,4%)	0 (0%)	1,000
<i>Arritmia</i>	4 (2,8%)	0 (0%)	0,306
<i>Otras</i>	30 (21%)	15 (21%)	1,000
Muerte relacionada con esclerodermia n° (%)	81 (56%)	42 (60%)	0,660
Muerte no relacionada con esclerodermia n° (%)	63 (44%)	28 (40%)	

5.6.2. Mortalidad por décadas entre <65 años y ≥ 65 años

	1980-89		
	<65 años	≥65 años	p-valor
	129	19	
Muerte:	47 (36%)	15 (79%)	0,001
<i>EPID</i>	5 (12%)	1 (13%)	1,000
<i>HTAP</i>	6 (14%)	4 (28%)	0,265
<i>EPID + HTAP</i>	6 (14%)	0 (0%)	0,323
<i>Crisis renal esclerodérmica</i>	4 (9,3%)	0 (0%)	0,564
<i>Neoplasia</i>	7 (16%)	0 (0%)	0,173
<i>Cardiopatía isquémica</i>	1 (2,3%)	0 (0%)	1,000
<i>AVC</i>	1 (2,3%)	0 (0%)	1,000
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	0 (0%)	0 (0%)	-
<i>EPOC</i>	0 (0%)	1 (6,7%)	0,259
<i>Sepsis</i>	0 (0%)	0 (0%)	-
<i>TEP</i>	1 (2,3%)	0 (0%)	1,000
<i>Arritmia</i>	0 (0%)	0 (0%)	-
<i>Otras</i>	9 (21%)	5 (33%)	0,484
Muerte no relacionada con esclerodermia n° (%)	18 (42%)	6 (40%)	
Muerte relacionada con esclerodermia n° (%)	25 (58%)	9 (60%)	1,000
<i>PULMONAR</i>	17 (68%)	6 (67%)	1,000
<i>CRE</i>	4 (16%)	0 (0%)	0,554
<i>CARDIACA</i>	4 (16%)	3 (33%)	0,348

	1990-99		
	<65años	≥65 años	p-valor
	328	64	
Muerte:	52 (16%)	20 (31%)	0,007
<i>EPID</i>	8 (16%)	3 (20%)	0,706
<i>HTAP</i>	9 (18%)	1 (6,7%)	0,431
<i>EPID + HTAP</i>	10 (20%)	1 (6,7%)	0,433
<i>Crisis renal esclerodérmica</i>	6 (12%)	2 (13%)	1,000
<i>Neoplasia</i>	8 (16%)	1 (6,7%)	0,672
<i>Cardiopatía isquémica</i>	1 (2,0%)	1 (6,7%)	0,411
<i>AVC</i>	0 (0%)	0 (0%)	-
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	0 (0%)	0 (0%)	-
<i>EPOC</i>	0 (0%)	0 (0%)	-
<i>Sepsis</i>	1 (2,0%)	3 (20%)	0,036
<i>TEP</i>	0 (0%)	0 (0%)	-
<i>Arritmia</i>	0 (0%)	0 (0%)	-
<i>Otras</i>	6 (12%)	0 (0%)	0,322
Muerte no relacionada con esclerodermia n° (%)	15 (30%)	4 (27%)	1,000
Muerte relacionada con esclerodermia n° (%)	35 (70%)	11 (73%)	
<i>PULMONAR</i>	27 (77%)	5 (46%)	0,065
<i>CRE</i>	6 (17%)	2 (18%)	1,000
<i>CARDIACA</i>	2 (5,7%)	4 (36%)	0,023

	2000-09		
	<65 años	≥65 años	p-valor
	438	156	
Muerte:	39 (8,9%)	38 (24%)	<0,001
<i>EPID</i>	5 (13%)	3 (8,3%)	0,713
<i>HTAP</i>	2 (5,1%)	10 (28%)	0,011
<i>EPID + HTAP</i>	2 (5,1%)	1 (2,8%)	1,000
<i>Crisis renal esclerodérmica</i>	2 (5,1%)	0 (0%)	0,494
<i>Neoplasia</i>	9 (23%)	3 (8,3%)	0,117
<i>Cardiopatía isquémica</i>	1 (2,6%)	2 (5,6%)	0,605
<i>AVC</i>	0 (0%)	1 (2,8%)	0,480
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	1 (2,6%)	1 (2,8%)	1,000
<i>EPOC</i>	0 (0%)	0 (0%)	-
<i>Sepsis</i>	2 (5,1%)	2 (5,6%)	1,000
<i>TEP</i>	1 (2,6%)	0 (0%)	1,000
<i>Arritmia</i>	4 (10%)	0 (0%)	0,116
<i>Otras</i>	10 (26%)	9 (25%)	1,000
Muerte no relacionada con esclerodermia n° (%)	23 (59%)	16 (44%)	0,251
Muerte relacionada con esclerodermia n° (%)	16 (41%)	20 (56%)	
<i>PULMONAR</i>	9 (56%)	14 (70%)	0,493
<i>CRE</i>	2 (13%)	0 (0%)	0,190
<i>CARDIACA</i>	5 (31%)	6 (30%)	1,000

5.7. COMPARATIVA 1990-95 VS 2000-05

5.7.1. Datos generales

	1990-95	2000-05	p-valor
Total pacientes diagnosticados en estos periodos	186	337	
Edad al inicio del primer síntoma: años y DS	43±16	47±16	0,005
Edad al diagnóstico de esclerodermia: años y DS	51±15	53±15	0,146
Tiempo entre síntomas y diagnóstico: años y DS	9,9±11	6,6±8,5	0,003
Género: Ratio Mujer : Hombre			
<i>Hombres: n° y %</i>	21 (11%)	45 (13%)	0,583
<i>Mujeres: n° y %</i>	165 (89%)	292 (87%)	
Tipo de esclerodermia al seguimiento: (N°)			
<i>Difusa: n° y %</i>	49 (26%)	98 (29%)	0,543
<i>Limitada: n° y %</i>	116 (62%)	199 (59%)	0,514
<i>Sin esclerodermia: n° y %</i>	13 (7,0%)	24 (7,1%)	1,000
<i>Pre-esclerodermia: n° y %</i>	8 (4,3%)	16 (4,7%)	1,000
Cumple criterios de ACR: N°, n° y %	127 (68%)	229 (68%)	1,000
Laboratorio: N° / n° de (+) (%), para todos:			
<i>ANA (+)</i>	186/170 (91%)	337/314 (93%)	0,489
<i>ACA (+)</i>	167/77 (46%)	308/140 (46%)	0,923
<i>Anti-Topoisomerasa (+)</i>	169/44 (26%)	308/63 (21%)	0,170
<i>Anti-RNP (+)</i>	166/8 (4,8%)	299/9 (3,0%)	0,316
<i>AntiPm-Scl (+)</i>	72/2 (2,8%)	190/9 (4,7%)	0,732
<i>RNA polimerasa III (+)</i>	15/3 (20%)	28/6 (21%)	1,000

5.7.2. Afectación visceral

	1990-95	2000-05	p-valor
Afección digestiva: N^o / n^o (%)	138 (74%)	227 (68%)	0,135
<i>Esofágica: N^o / n^o (%)</i>	129 (69%)	205 (61%)	0,070
<i>Gástrica y/o intestinal: N^o / n^o (%)</i>	31 (17%)	70 (21%)	0,298
<i>Hepática: N^o / n^o (%)</i>	13 (7,0%)	29 (8,7%)	0,615
Afección respiratoria: Total pacientes con PFR realizada			
<i>EPID</i>	84 (45%)	156 (46%)	0,855
<i>FVC (% del esperado): media, DE</i>	83±23	88±23	0,040
<i>FVC < 70%: n^o y %</i>	43 (28%)	65 (23%)	0,202
<i>DLCO/VA (% del esperado): media, DE</i>	78±44	73±26	0,253
<i>DLCO/VA < 70%: n^o y %</i>	127 (76%)	203 (67%)	0,036
<i>Hipertensión pulmonar: N^o / n^o (%)</i>	157/36 (23%)	298/69 (23%)	1,000
Afección cardíaca: N^o / n^o (%)	186/54 (29%)	337/65 (19%)	0,012
<i>Pericarditis: N^o / n^o (%)</i>	152/6 (3,9%)	239/17 (7,1%)	0,270
<i>Isquemia: N^o / n^o (%)</i>	153/19 (12%)	239/13 (5,4%)	0,022
<i>Alteración de conducción: N^o / n^o (%)</i>	151/34 (23%)	240/27 (11%)	0,004
Crisis renal esclerodérmica: N^o / n^o (%)	172/5 (2,9%)	280/9 (3,2%)	1,000
Afección osteomuscular: N^o / n^o (%)	186/138 (74%)	337/197 (59%)	<0,001
<i>Artritis: N^o / n^o (%)</i>	177/33 (19%)	299/50 (17%)	0,618
<i>Miopatía: N^o / n^o (%)</i>	177/20 (11%)	299/43 (14%)	0,402
<i>Roces tendinosos: N^o / n^o (%)</i>	177/10 (5,6%)	299/19 (6,4%)	0,844
<i>Contracturas articulares: N^o / n^o (%)</i>	104/28 (27%)	216/45 (21%)	0,256

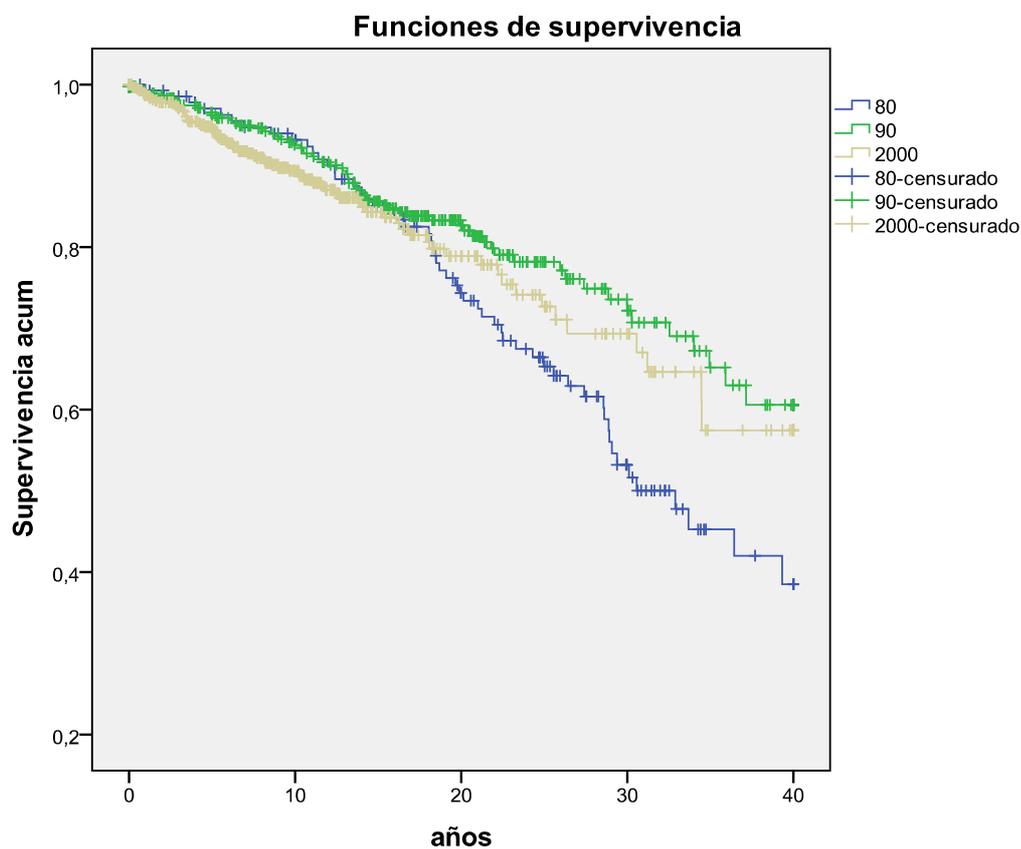
5.7.3. Causas de muerte

	1990-95	2000-05	p-valor
Muerte:	49 (26%)	47 (14%)	0,001
<i>EPID</i>	7 (16%)	6 (13%)	1,000
<i>HTAP</i>	6 (13%)	5 (11%)	1,000
<i>EPID + HTAP</i>	8 (18%)	2 (4,4%)	0,090
<i>Crisis renal esclerodérmica</i>	4 (8,9%)	2 (4,4%)	0,677
<i>Neoplasia</i>	7 (16%)	9 (20%)	0,784
<i>Cardiopatía isquémica</i>	2 (4,4%)	1 (2,2%)	1,000
<i>AVC</i>	0 (0%)	1 (2,2%)	1,000
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	0 (0%)	2 (4,4%)	0,494
<i>EPOC</i>	0 (0%)	0 (0%)	-
<i>Sepsis</i>	2 (4,4%)	2 (4,4%)	1,000
<i>TEP</i>	0 (0%)	0 (0%)	-
<i>Arritmia</i>	0 (0%)	2 (4,4%)	0,494
<i>Otras</i>	5 (11%)	11 (24%)	0,167
Muerte relacionada con esclerodermia n° (%)	31 (69%)	20 (44%)	0,033
Muerte no relacionada con esclerodermia n° (%)	14 (31%)	25 (56%)	

6. CURVAS DE SUPERVIVENCIA

6.1. SUPERVIVENCIA DE LA COHORTE GLOBAL

(desde el inicio de los síntomas)



	1980-89	1990-99	2000-09
5 años	0,970	0,968	0,946
10 años	0,932	0,928	0,894
15 años	0,851	0,858	0,843
20 años	0,744	0,829	0,789
30 años	0,532	0,724	0,693
40 años	0,385	0,606	0,574

Log-rank ratio global: p-valor = **0,024**

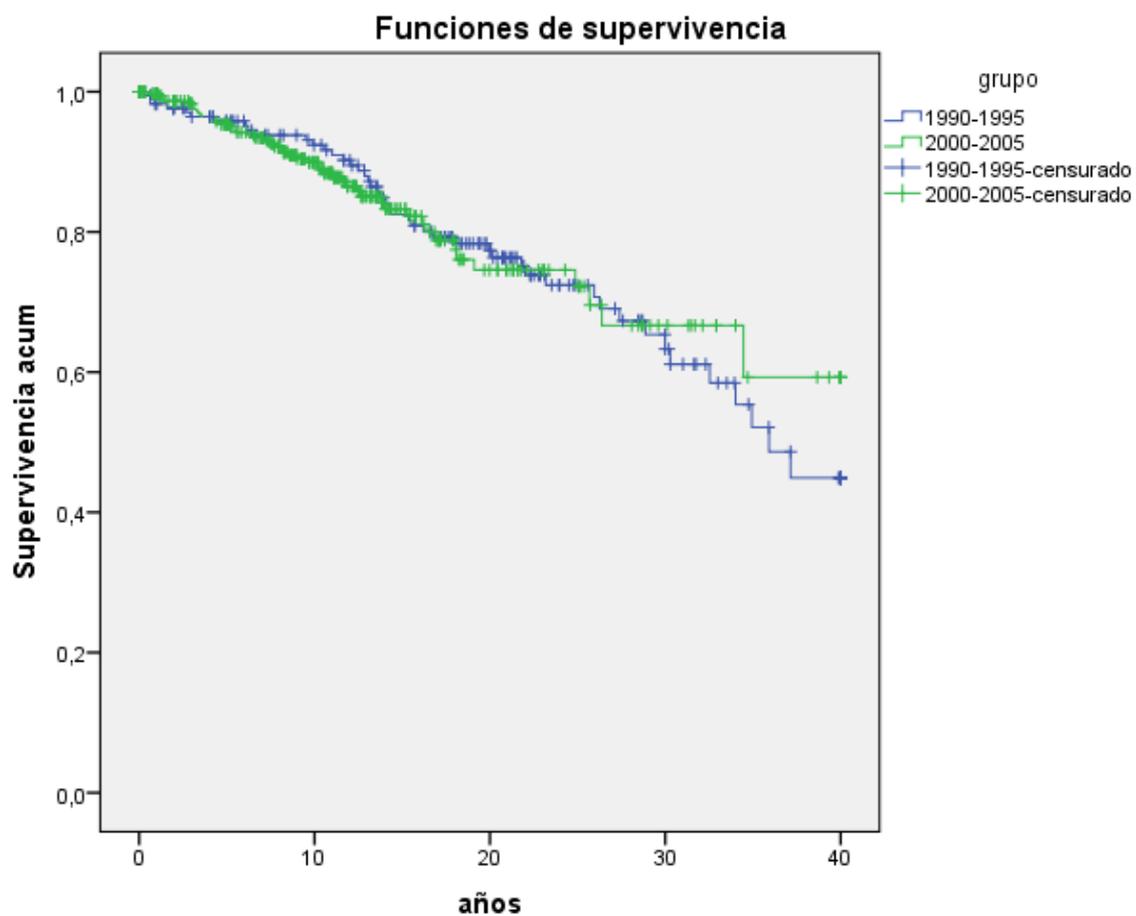
Log-rank ratio 80-90: p-valor = **0,009**

Log-rank ratio 80-2000: p-valor = 0,225

Log-rank ratio 90-2000: p-valor = 0,209

6.2. CURVAS DE SUPERVIVENCIA 1990-95 vs 2000-05

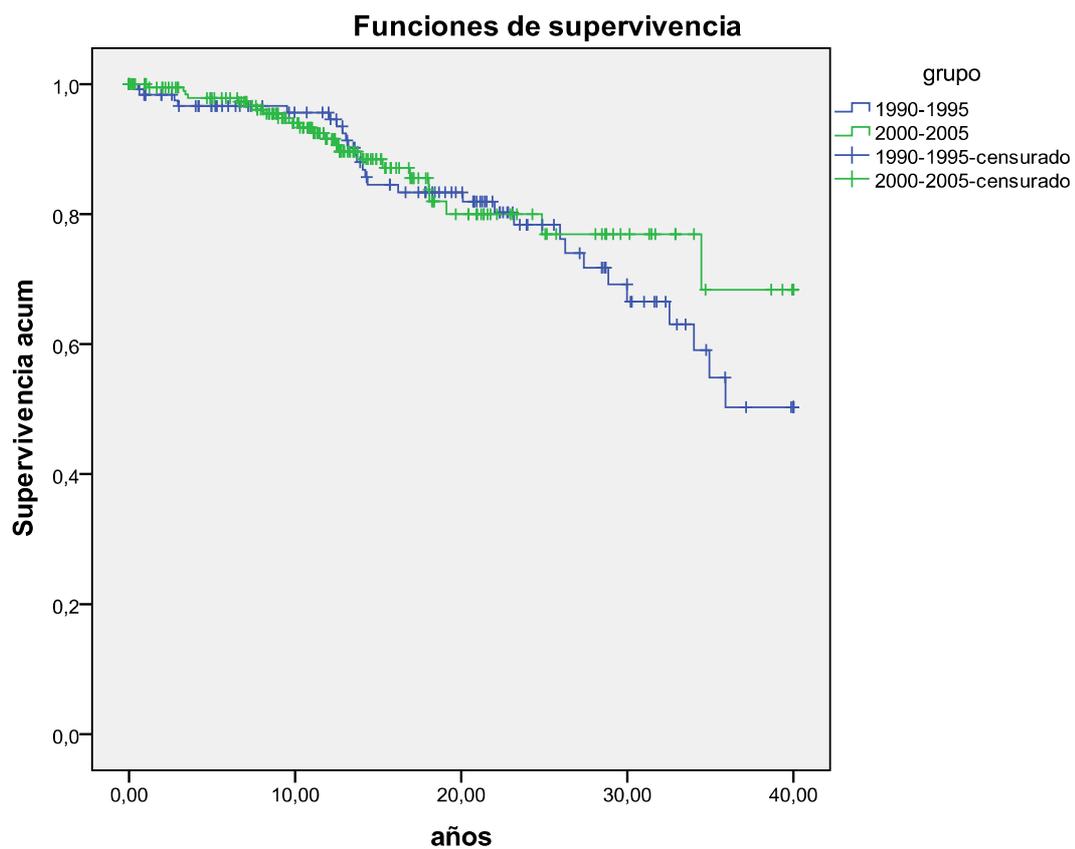
(desde el inicio de los síntomas)



Log Rank ratio 0,019, p-value=0,890

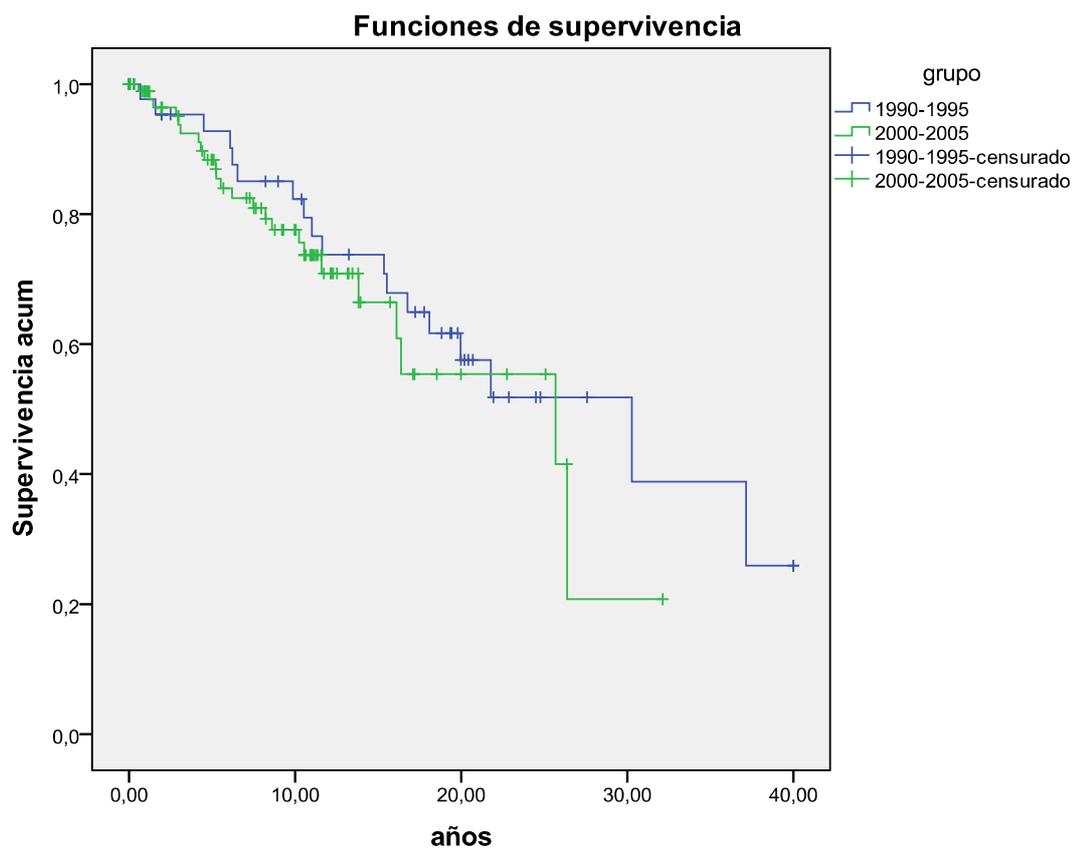
6.3. SUPERVIVENCIA DEL SUBTIPO LIMITADA / SINE

SCLERODERMA 1990-95 vs 2000-05 (desde inicio síntomas)



Log-rank ratio 0,459, p-valor=0,498

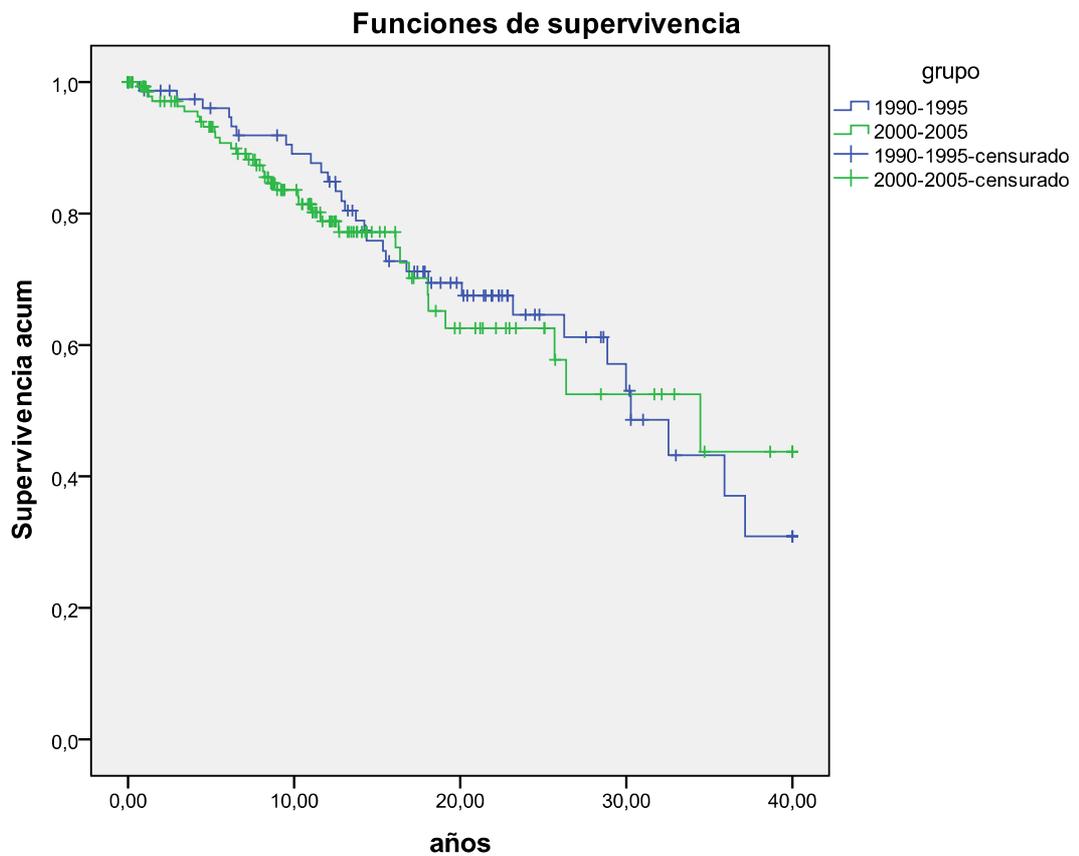
6.4. SUPERVIVENCIA DEL SUBTIPO DIFUSO 1990-95 vs 2000-05 (desde inicio síntomas)



Log-rank ratio 0,529, p-valor=0,467

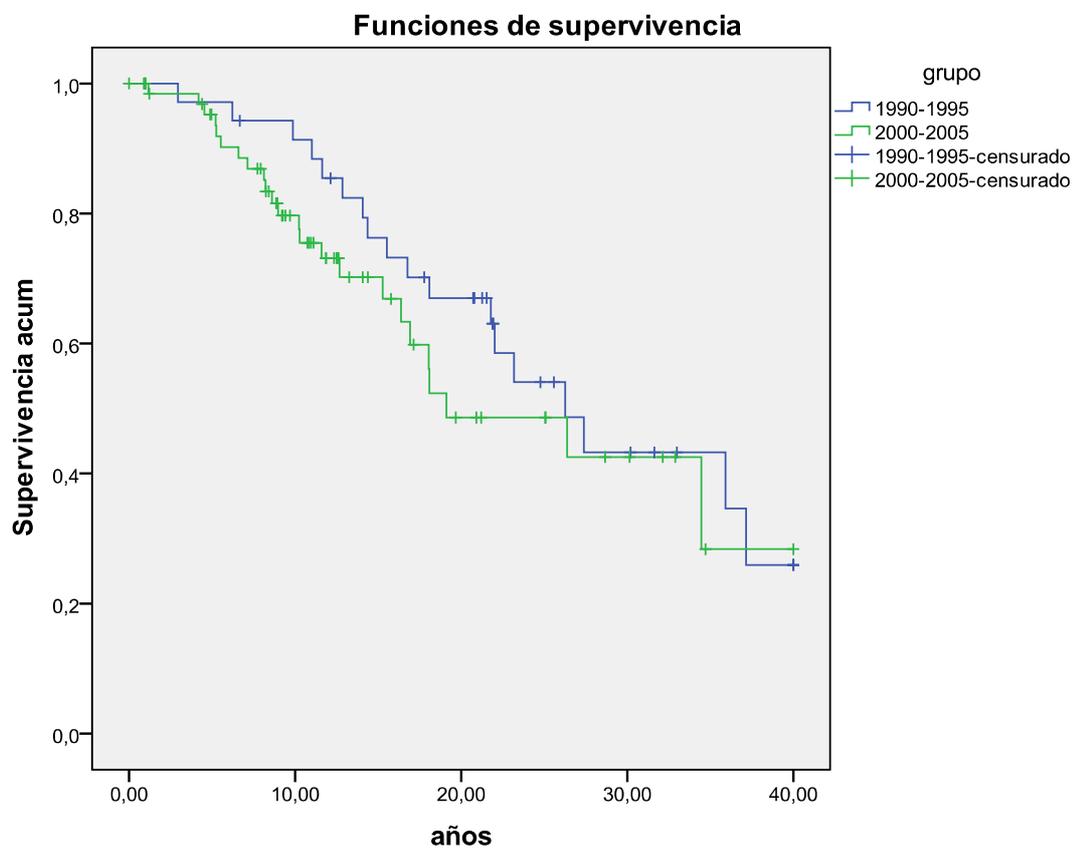
6.5. SUPERVIVENCIA POR FACTORES DE RIESGO 1990-95 vs 2000-05 (desde inicio síntomas)

6.5.1. Curva de supervivencia según presencia de EPID



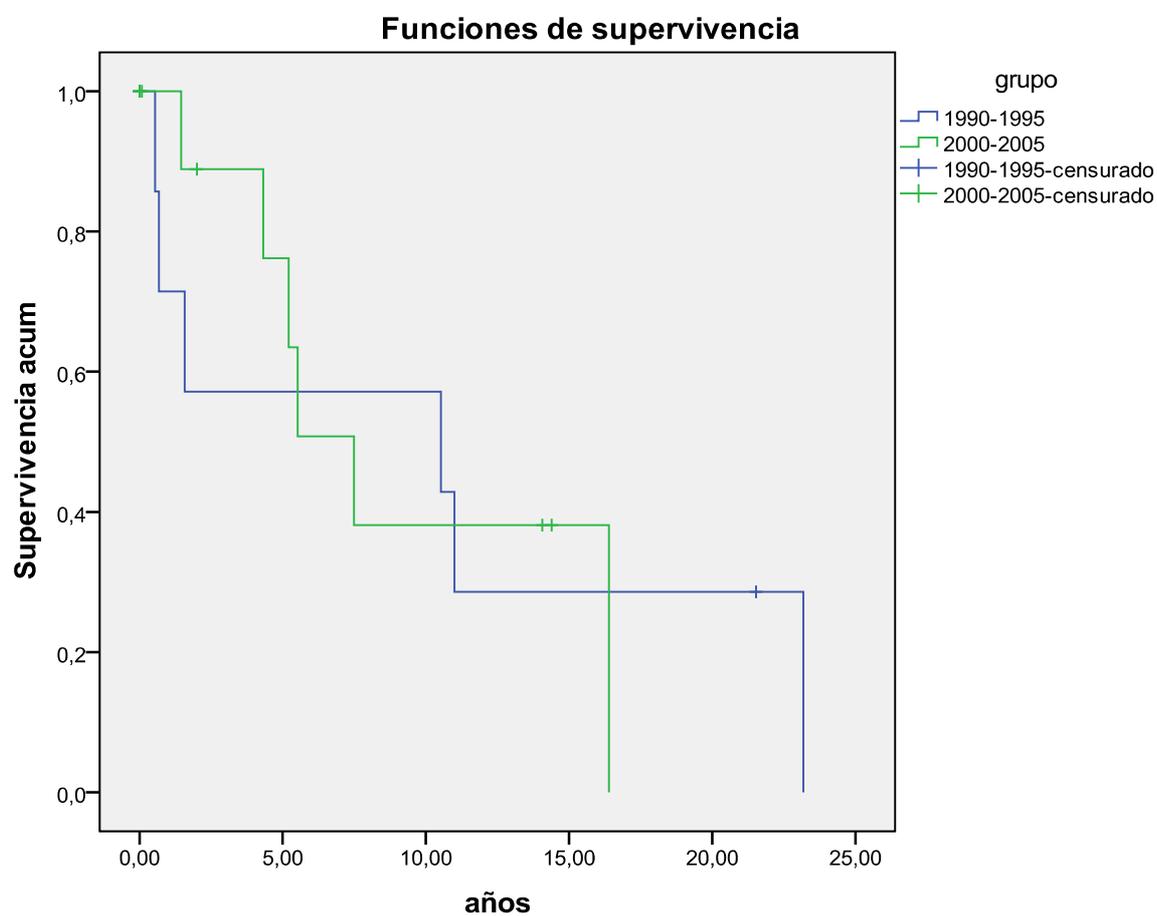
Log-rank ratio 0,048, p-valor=0,826

6.5.2. Curva de supervivencia según presencia de HTAP



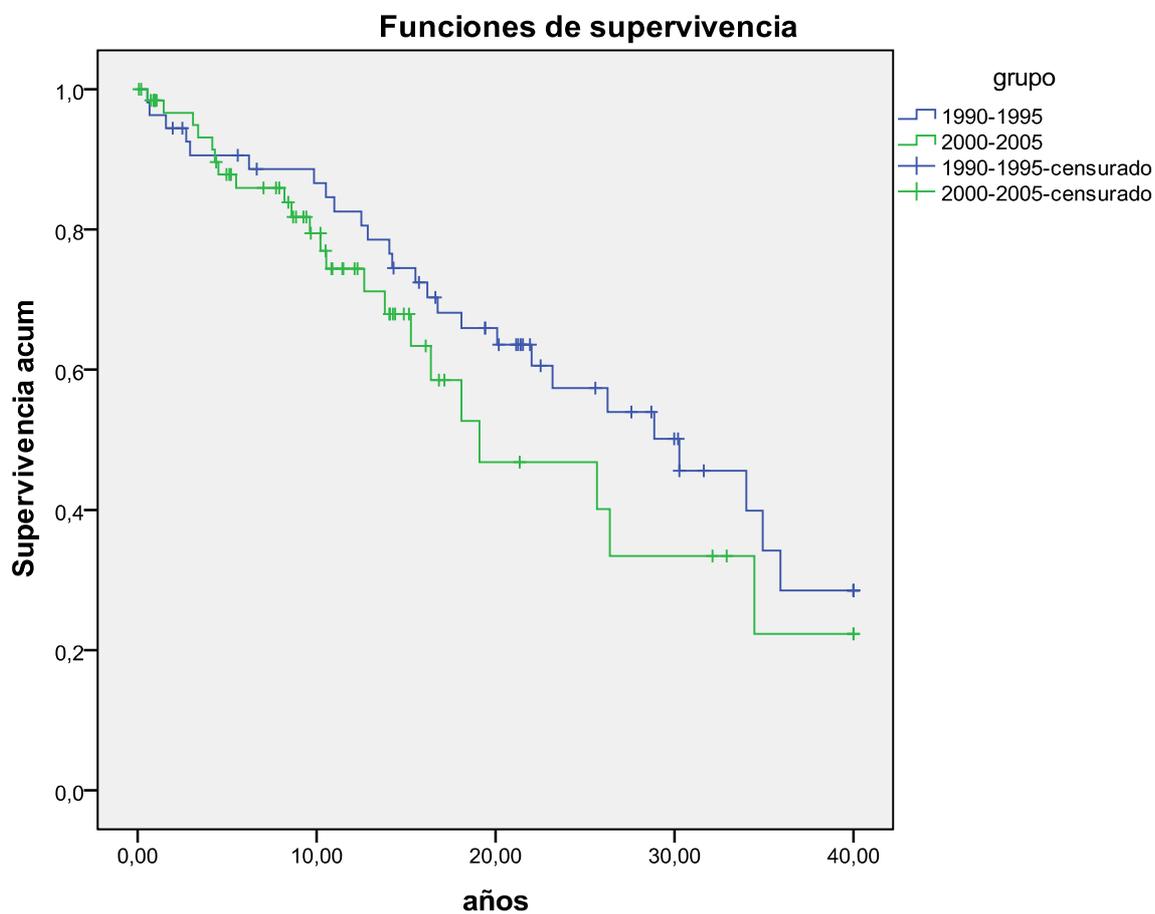
Log-rank ratio 1,339, p-valor=0,247

6.5.3. Curva de supervivencia según presencia de CRE



Log-rank ratio 0,000, p-value=0,988

6.5.4. Curva de supervivencia según presencia de afectación cardíaca



Log-rank ratio 1,303, p-value=0,254

- **Supervivencia cohorte global 1980-2009 desde inicio síntomas:**

Años seguimiento	Global	ESL-sine	ESD	EPID	HTAP	CRE	Afectación cardíaca
5	0,956	0,965	0,918	0,940	0,919	0,755	0,908
10	0,911	0,935	0,827	0,864	0,794	0,580	0,833
15	0,848	0,882	0,720	0,781	0,697	0,420	0,751
20	0,795	0,843	0,612	0,705	0,587	0,312	0,685

- **Supervivencia cohorte global 1980-2009 desde el diagnóstico:**

Años seguimiento	Global	ESL-sine	ESD	EPID	HTAP	CRE	Afectación cardíaca
5	0,889	0,910	0,860	0,889	0,969	0,652	0,856
10	0,771	0,807	0,722	0,771	0,905	0,503	0,748
15	0,664	0,688	0,633	0,664	0,740	0,300	0,626
20	0,593	0,634	0,564	0,593	0,639	0,219	0,584

- Supervivencia cohorte 1990-95 desde inicio síntomas:

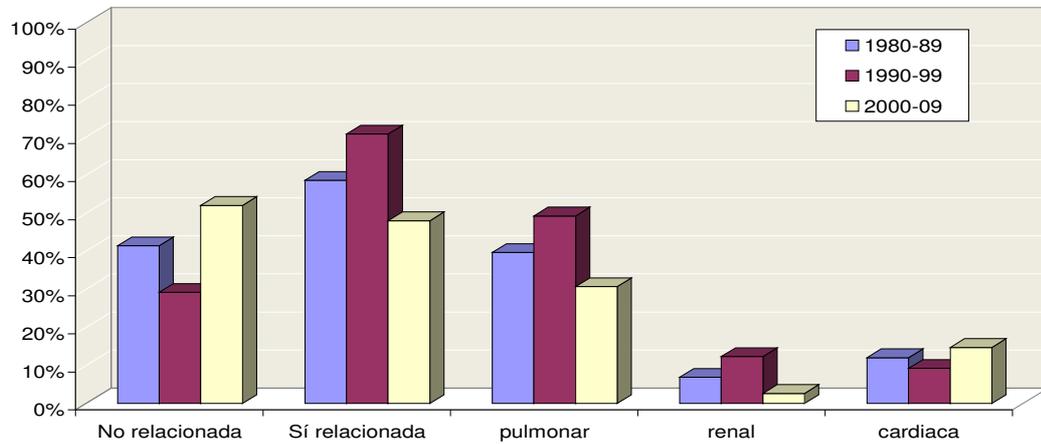
Años seguimiento	Global	ESL-sine	ESD	EPID	HTAP	CRE	Afectación cardíaca
5	0,958	0,966	0,928	0,957	0,969	0,571	0,906
10	0,924	0,956	0,823	0,881	0,905	0,571	0,866
15	0,825	0,845	0,738	0,737	0,740	0,286	0,745
20	0,775	0,834	0,576	0,667	0,639	0,286	0,659

- Supervivencia cohorte 2000-05 desde inicio síntomas:

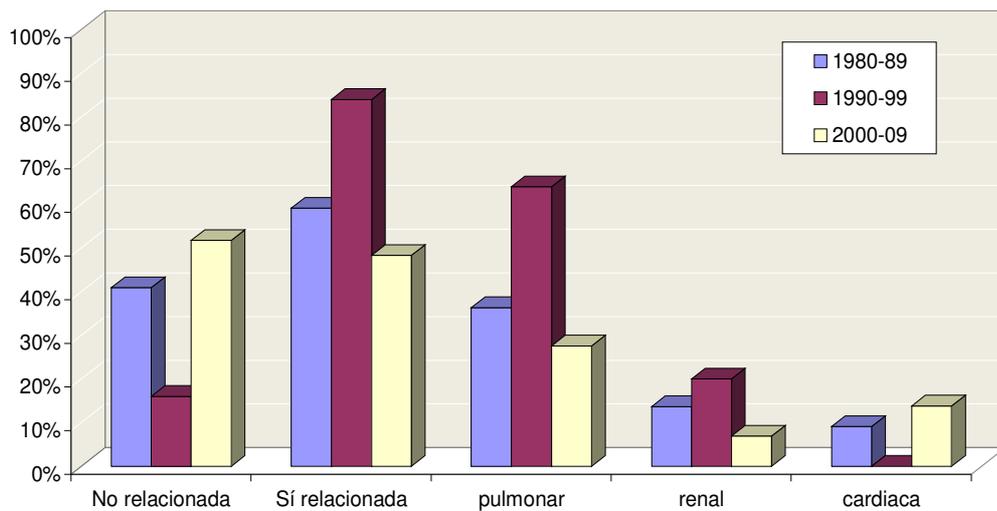
Años seguimiento	Global	ESL-sine	ESD	EPID	HTAP	CRE	Afectación cardíaca
5	0,954	0,979	0,884	0,921	0,940	0,762	0,878
10	0,899	0,940	0,776	0,828	0,745	0,381	0,794
15	0,833	0,885	0,664	0,779	0,638	0,381	0,679
20	0,746	0,800	0,554	0,626	0,425	0,000	0,468

7. GRÁFICOS

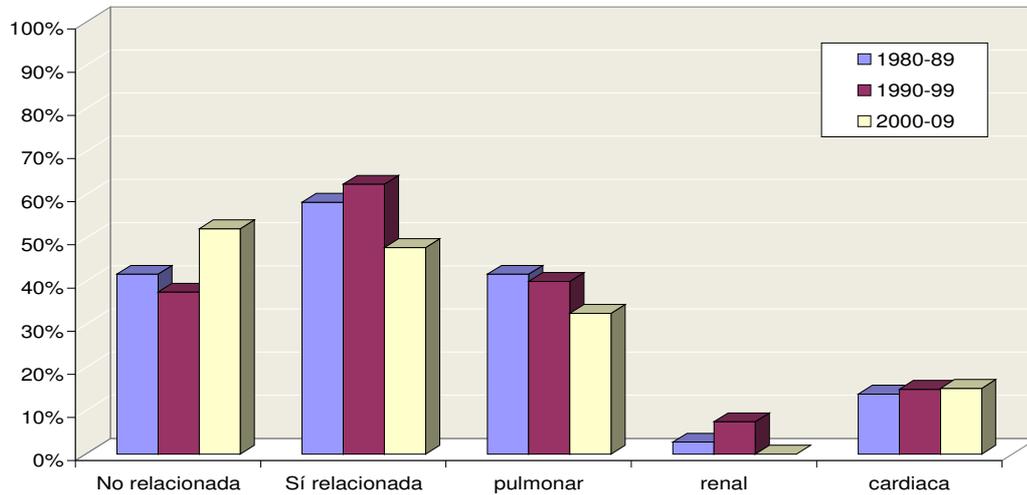
7.1. MORTALIDAD GLOBAL POR DÉCADA DE DIAGNÓSTICO



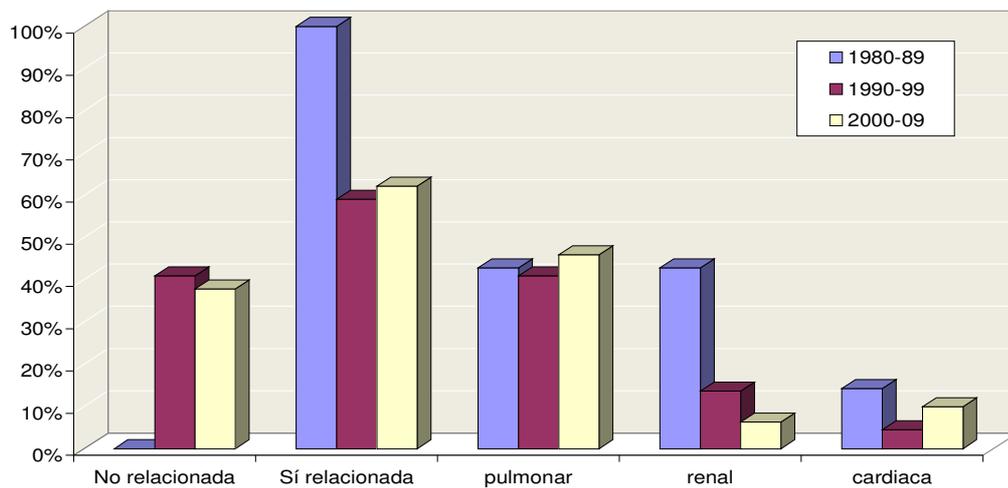
7.2. MORTALIDAD EN EL SUBTIPO DIFUSO POR DÉCADA DE DIAGNÓSTICO



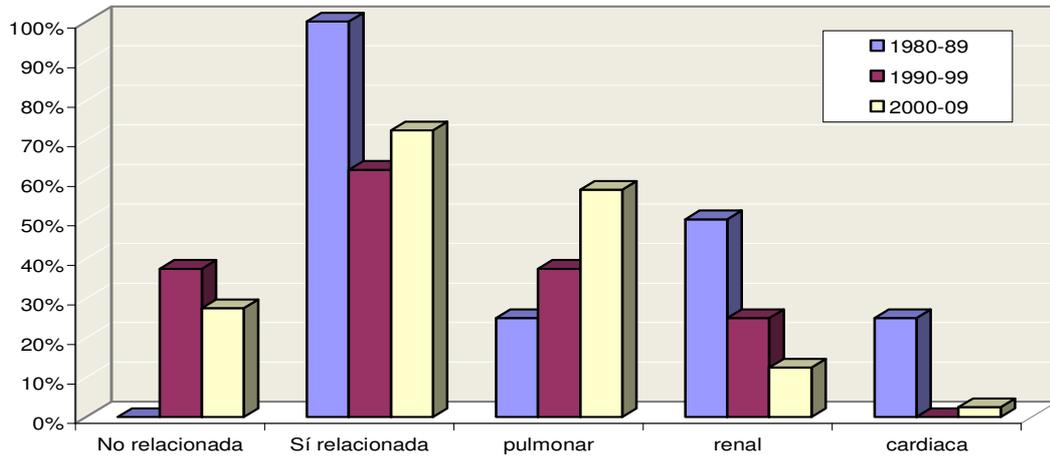
7.3. MORTALIDAD EN EL SUBTIPO LIMITADA/SINE POR DÉCADA DE DIAGNÓSTICO



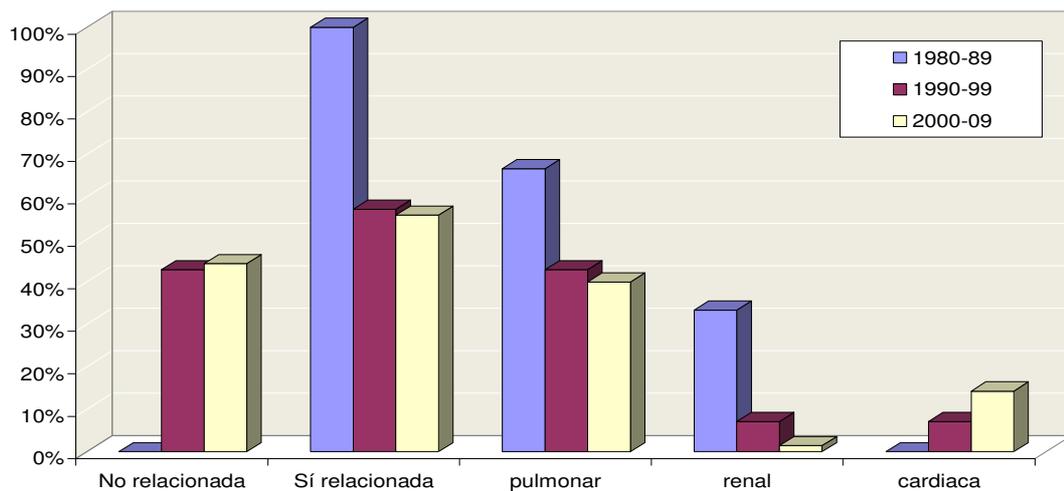
7.4. MORTALIDAD GLOBAL POR DÉCADA DEL EVENTO



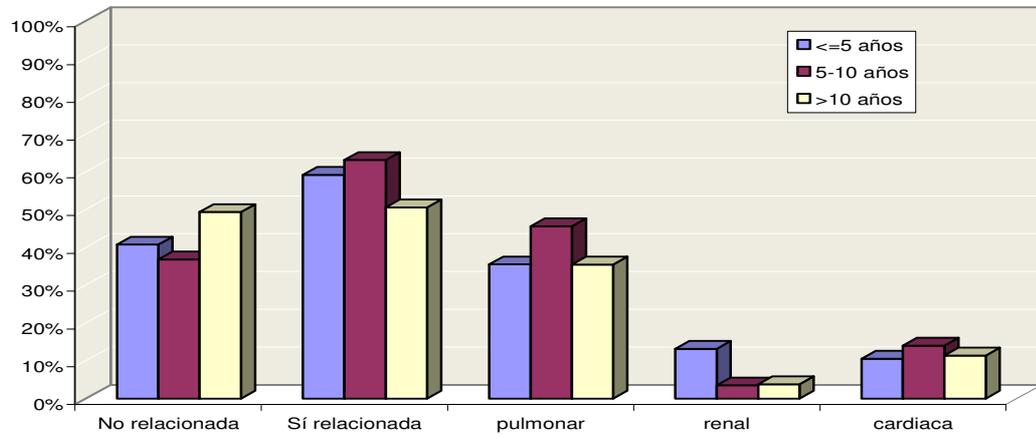
7.5. MORTALIDAD EN EL SUBTIPO DIFUSO POR DÉCADA DEL EVENTO



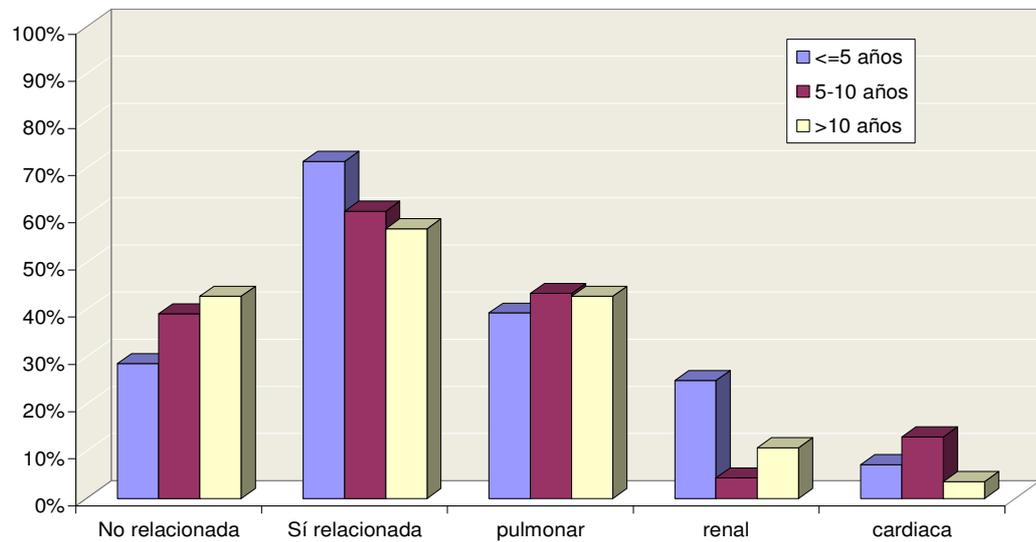
7.6. MORTALIDAD EN EL SUBTIPO LIMITADA/SINE POR DÉCADA DEL EVENTO



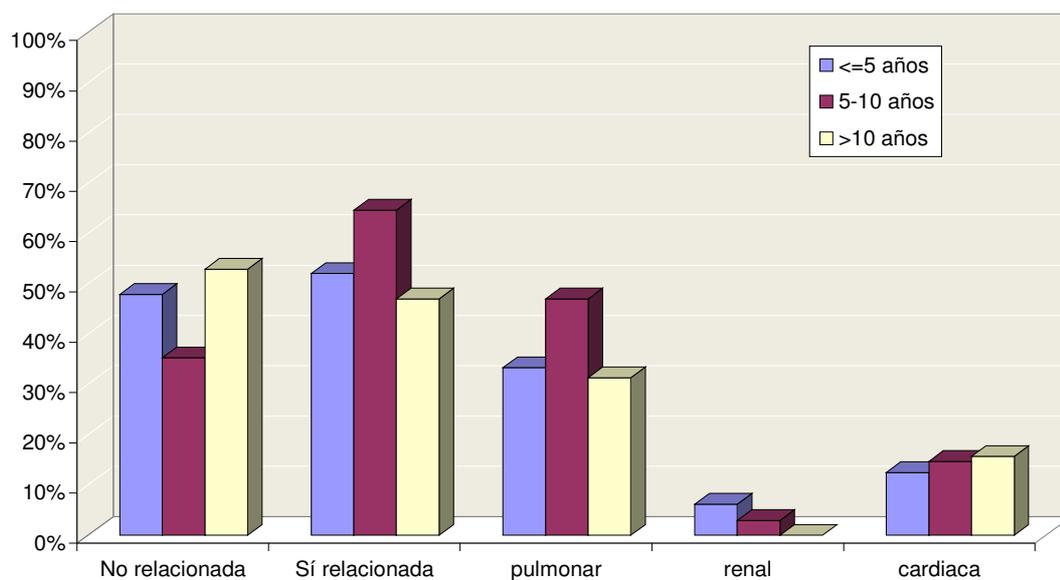
7.7. MORTALIDAD PRECOZ, INTERMEDIA Y TARDÍA



7.8. MORTALIDAD PRECOZ, INTERMEDIA, TARDÍA EN EL SUBTIPO DIFUSO



7.9. MORTALIDAD PRECOZ, INTERMEDIA, TARDÍA EN EL SUBTIPO LIMITADA/SINE



8. DISCUSIÓN

8.1. MORTALIDAD

8.1.1. Mortalidad global de la cohorte

La mortalidad en pacientes con ES es mayor si la comparamos con la población general de referencia en función del análisis del SMR. Es éste un dato ya reportado en varias series y en algunos meta-análisis¹¹⁰⁻⁴. En la cohorte española también es así en base a lo que se desprende del estudio del período 1990-2009 (SMR global 2,34). El hecho de haber realizado el estudio del SMR excluyendo la década de 1980-89 radica en el hecho de que es posible que la mortalidad ocurrida en dicha década no esté recogida íntegramente en el registro RESCLE, pudiendo así infravalorar la mortalidad.

En nuestro estudio hemos estratificado este análisis según el género y el subtipo cutáneo, encontrando una mayor mortalidad para el género masculino y el subtipo difuso respecto a la población general. De hecho, ya se conocían estas 2 características como factores de mal pronóstico de ES. Hemos añadido el análisis de mortalidad para 2 subgrupos de edad según fueran mayores o menores de 65 años al diagnóstico. Esta fecha se ha escogido arbitrariamente en concordancia con estudios previos que analizaban el pronóstico en

pacientes de edad avanzada con ES. Quizás podríamos esperar un SMR mayor en el estrato mayor de 65 años pero no es así. La mortalidad para estos pacientes es mayor que su población de referencia (SMR 1,29), pero es incluso mayor el SMR para los pacientes diagnosticados por debajo de 65 años (SMR 7,06), pues su población de referencia presenta unas tasas de mortalidad menores que en población anciana.

8.1.2. Causas de muerte de la cohorte global

El patrón de las causas de muerte en esclerodermia ha cambiado en las últimas 3 décadas. El primer dato que nos llama la atención es la frecuencia relativa de muerte relacionada o no con ES, pues así como en la década de 1980-89 había un cierto predominio de las causas relacionadas con ES, en la última década el predominio es a favor de las causas no relacionadas. Además, en el presente estudio podemos observar cómo el porcentaje de pacientes con muerte debida a ES disminuye cuanto más se aleja del momento del diagnóstico y más reciente es la serie de pacientes, siendo la muerte atribuida a causas no directamente relacionadas con ES como podrían ser causas cardiovasculares ateroscleróticas, neoplasia, sepsis... Es una evolución histórica similar a la que hemos podido vivir en otras enfermedades como sería la infección por VIH en las últimas décadas. En el caso de la ES no podemos olvidar que la mortalidad relacionada sigue siendo importante pero sobretodo en los primeros 10 años desde el diagnóstico. Una vez pasado ese tiempo la

mortalidad relacionada se observa en nuestro estudio en un 17% de los pacientes en la serie de pacientes diagnosticados en 2000-09, lo que posiblemente traduce la mejora de supervivencia que han supuesto las nuevas terapias principalmente para la afectación renal y pulmonar, así como el diagnóstico más precoz y mejor screening de afectación orgánica de estos pacientes.

En el presente estudio mostramos los datos de mortalidad distribuidos por décadas y especificados según década de diagnóstico y según década en la que se produjo el evento. A pesar de que ambos datos son válidos e interesantes, creemos que los datos de causas de mortalidad especificados según la década en la que se produjo el fallecimiento son los que aportan más información pues están íntimamente relacionados con el tipo de tratamiento que se aplicaba en ese mismo tiempo.

De manera global, hemos observado que las diferencias entre las frecuencias de muerte debida a ES entre las diferentes décadas no alcanzaron significación estadística (p 0,310), si bien marcan una clara tendencia a favor de una mortalidad debida principalmente a causas no relacionadas con ES cuanto más tardía es la muerte y cuanto más moderna es la serie de pacientes.

Que la mortalidad se debía principalmente a la afectación pulmonar y renal era algo conocido pero no tanto su distribución en el tiempo desde el diagnóstico. En el presente trabajo demostramos cómo la mortalidad pulmonar se distribuye de manera homogénea en el tiempo (principalmente en las formas limitadas), así como la debida a causas cardíacas (leve agrupación tardía en la forma limitada y precoz en las difusas). Sin embargo, la mortalidad debida a afectación renal no sólo ha disminuido considerablemente en las series más recientes sino que se agrupa claramente en los primeros 5 años desde el diagnóstico, principalmente en las formas difusas. Si tenemos en cuenta que la supervivencia de estos enfermos ha mejorado ostensiblemente en las últimas 2 décadas y principalmente debido a la introducción de los IECAs para el tratamiento de la crisis renal esclerodérmica, podemos afirmar que estos datos irían en consonancia con recientes estudios que muestran una mejora de la supervivencia de forma global en el tiempo pero más marcada a los 5 años desde el diagnóstico en comparación con la supervivencia a 10 años o más tardía incluso¹¹⁴.

En relación a las causas de muerte podemos observar que la mortalidad debida a causas pulmonares es la principal en todas las épocas y no tiene un predominio en el tiempo desde el diagnóstico, pues de las 81 muertes atribuidas a causa pulmonar, 27 son en los primeros 5 años, 26 muertes en el período de 5-10 años y 28 muertes más allá de los 10 años. Las causas cardíacas se distribuyen también de manera homogénea, pues de los 25

fallecidos 8 lo hacen en los primeros 5 años, 8 entre los 5 y 10 años y 9 más allá de los 10 años de seguimiento. Sin embargo, entre los 15 pacientes fallecidos por causa renal se observa claramente cómo se agrupan principalmente en los primeros 5 años de enfermedad, pues en ese período mueren 10 de los 15 pacientes, 2 en el período de 5-10 años y 3 más allá de los 10 años.

En cuanto a las causas de muerte no directamente relacionadas con la ES cabe reseñar el cáncer, la sepsis y la afectación aterosclerótica macrovascular. En el caso del cáncer, si bien es cierto que se ha descrito una incidencia mayor de cáncer en estos pacientes hemos decidido no incluirlo entre las causas directamente relacionadas¹¹⁷. En nuestra serie, la neoplasia ha constituido la causa de muerte en 28 pacientes (13,3%). No hay diferencias entre las diferentes décadas estudiadas si bien hay una tendencia a mayor frecuencia relativa como causa de muerte en los últimos años. En cuanto a la sepsis, supuso la causa de muerte en nuestra serie en 8 pacientes (3,8%). Asimismo, en los pacientes con ES se ha descrito en los últimos años una mayor afectación macrovascular¹¹⁸. En nuestra serie está definida por el desarrollo de AVC o bien la presentación de cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca en pacientes con factores de riesgo cardiovascular clásicos. En el caso de la afectación cardíaca siempre es controvertido discernir en qué pacientes asumimos que la afectación está relacionada con la ES y en quiénes no. En este sentido hemos asumido que está relacionada en aquellos

pacientes relativamente jóvenes y sin otros factores de riesgo cardiovascular. Teniendo en cuenta estas premisas, la afectación aterosclerótica macrovascular no relacionada con ES se describió únicamente en 2 pacientes (1%) y exclusivamente en territorio vascular cerebral. Dado lo subjetivo que resulta en ocasiones atribuir a la ES la autoría de la afectación cardíaca, creemos que la medida de afectación cardíaca por ES puede estar sobredimensionada y parte de esos eventos cardíacos podrían estar en relación a otros factores cardiovasculares diferentes a la ES.

8.1.3. Causas de muerte según subtipos

Estratificado según el subtipo de ES, hemos observado tanto en las formas limitadas como en las difusas una disminución de la frecuencia relativa de la afectación renal como causa de muerte en la última década respecto a los años 1980-89. Este cambio ha sido más marcado si cabe en las formas difusas, pues las muertes por causa renal representaban la primera causa de muerte en la década de 1980-89 (hasta un 50% de las muertes), pasando en las posteriores décadas a ser la segunda causa muy por delante de la cardíaca. En las formas limitadas también se ha observado esta disminución de frecuencia de la muerte por causa renal, pero no tan marcada, pues ha pasado de ser la segunda causa de muerte en la década de 1980-89 a ser la tercera

muy por detrás de la afectación cardíaca. Es un hecho interesante y que permite no sólo evidenciar la efectividad de la terapia con IECAs introducida en los años 90' para tratar la crisis renal sino que también, por otro lado, nos permite identificar quizás un subgrupo de pacientes más propensos a presentar afectación cardíaca en relación a esclerodermia sobre los que se podría realizar un screening más exhaustivo focalizado en las 3 áreas contempladas en nuestro estudio (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y trastornos del ritmo). Hoy por hoy no se realiza un screening periódico de rutina en estas áreas ni se tiene identificado a ciencia cierta qué subgrupo de pacientes podrían ser más propensos a presentar dichas afecciones.

En el caso de la muerte debida a afectación pulmonar ha aumentado su peso relativo principalmente en los pacientes con la forma difusa de la enfermedad, creemos por el descenso de frecuencia relativa de las causas renales y quizás por tener una mayor prevalencia de EPID, cuyo pronóstico continúa hoy siendo sombrío. En cambio en el caso de los pacientes con formas limitadas la frecuencia relativa de muerte por causa pulmonar no ha sufrido modificaciones relevantes a pesar de disminuir el porcentaje de muerte renal, posiblemente porque la EPID es menos prevalente en este subtipo. Aún así, el hecho de que no haya aumentado la frecuencia relativa de muerte pulmonar en las formas limitadas podría estar sugiriendo el mejor pronóstico que tienen los pacientes con hipertensión pulmonar, más prevalente en este subtipo.

8.1.4. Causas de muerte por grupos de edad al diagnóstico

Hemos escogido los 65 años de forma arbitraria y siguiendo la pauta de publicaciones previas⁸⁶. No encontramos diferencias en cuanto al porcentaje en ambos grupos sobre mortalidad debida a ES, observándose una tendencia en ambos grupos a una menor mortalidad debida a ES en la última década.

A pesar de que por décadas existen pequeñas variaciones, no hay un patrón diferente en cada uno de los grupos. Las causas pulmonares constituyen la principal causa de muerte (alrededor de 2/3 de los pacientes), la segunda son las causas cardíacas (alrededor de 1/3), siendo las causas renales residuales, especialmente en las últimas 2 décadas. Si que parece ser menos prevalente la causa renal para los mayores de 65 años, pero es únicamente una tendencia sin significación estadística.

8.2. SUPERVIVENCIA

La mejora de supervivencia en las últimas 2 décadas comparadas con la década de 1980-89 era un dato esperable pues es notorio que ha mejorado el diagnóstico, el manejo y el tratamiento de estos enfermos. Sin embargo, es sorprendente no encontrar una clara mejora de supervivencia entre las décadas de 1990-99 y 2000-09 o bien de los 2 períodos comparados (1990-95 vs 2000-05), más aún cuando sabemos que las nuevas terapias para la HTAP han mejorado el pronóstico de estos pacientes. Puede tener relación el hecho de que la cohorte 1990-95 presentaba mayor afectación cardíaca en forma de isquemia coronaria y trastornos del ritmo, pues constituye la segunda causa de muerte como bien sabemos.

Sólo se intuye una mejora de supervivencia a largo plazo en el subtipo limitada, que podría sugerirnos se debe a la mejora del pronóstico de HTAP (más prevalente en este subtipo). Sin embargo, la curva de supervivencia especificada para la HTAP no muestra esta mejora.

En el estudio de supervivencia estratificado para las 4 principales afecciones viscerales (EPID, HTAP, cardíaca y renal) sorprende no encontrar diferencias significativas, pues es notoria la mejoría pronóstica en el caso de la crisis renal y en menor medida en el caso de la HTAP y EPID. Posiblemente el

no registro de parte de los pacientes fallecidos en el primer período haga sobreestimar la supervivencia del período 1990-95.

Por otro lado, llama la atención la elevada supervivencia de la afectación cardíaca en la comparativa 1990-95 vs 2000-05, pues se considera una afectación potencialmente grave. Posiblemente se deba al hecho de que en el registro RESCLE la afectación cardíaca engloba afectaciones graves como podría ser la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca y otras no tanto como pericarditis o arritmias de todo tipo incluyendo supraventriculares y bloqueos de conducción.

En el caso de la CRE 1990-95 vs 2000-05 no se encontraron tampoco diferencias ($p = 0,141$), si bien las supervivencias alrededor de 50% a 5 años están en consonancia con otras series publicadas.

8.3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como fortalezas del estudio cabría comentar el número importante de pacientes incluidos para una enfermedad con una prevalencia tan baja. Por otro lado, el hecho de que sea multicéntrico nos da una idea clara y permite explorar los resultados de mortalidad y supervivencia en el conjunto de nuestro país.

Entre las limitaciones del estudio cabría nombrar las limitaciones del propio registro. El registro RESCLE es un registro prospectivo para los datos posteriores a 2008, momento de su constitución. Sin embargo, los datos anteriores a 2008 son en realidad retrospectivos, con los problemas ya conocidos de recogida de información. En el caso de pacientes fallecidos, la recogida se complica todavía más pues es posible que algunos pacientes fallecidos en décadas anteriores no hayan sido introducidos. Creemos que no genera un sesgo a la hora de analizar las causas de muerte pero constituye una pérdida de información que podría haber minusvalorado la mortalidad en esas fechas comparado con la población general de referencia. Por otro lado, al tratarse de un registro multicéntrico se aumenta la heterogeneidad a la hora de recoger e introducir datos.

Otra de las limitaciones sería el hecho de que parte de los resultados están expresados tras la realización de un test de chi-cuadrado de tablas 2x3 con categorías en ocasiones con un número reducido de pacientes, lo cual no permite el cálculo exacto de la significación estadística. Así, los resultados son en ocasiones únicamente orientativos.

Para el estudio de las causas de muerte en cada período de tiempo no creemos se haya producido ningún sesgo a la hora de recogida de datos en el registro. Es cierto que muchos de los pacientes fallecidos en las décadas de 1980-89 y 1990-99 pueden no estar introducidos en el registro pero la frecuencia relativa de cada causa de muerte no debería variar pues no creemos exista un patrón que haga introducir en el registro unas etiologías y no otras.

9. CONCLUSIONES

1. La mortalidad en la década de 1980-89 en los pacientes afectados de ES se debía principalmente a causas relacionadas con la propia enfermedad, mientras que en la década de 2000-09 ganan importancia las causas no relacionadas con la propia enfermedad. Con el paso de las décadas se observa cómo la mortalidad precoz se debe principalmente a causas relacionadas con ES, mientras que la en la mortalidad tardía ganan protagonismo las causas no relacionadas con ES.
2. Entre las causas de muerte relacionadas con ES, la patología pulmonar (EPID e HTAP) ha sido en las 3 décadas estudiadas (1980-89, 1990-99, 2000-09) la principal causa de muerte, pero su frecuencia relativa ha aumentado claramente en las últimas 2 décadas. La patología renal (CRE) ha pasado de ser la segunda causa de muerte de estos pacientes en la década de 1980-89 (e incluso la primera en el subtipo difuso) a representar la causa de muerte de unos pocos pacientes en la última década, debido a las mejoras en su tratamiento.
3. La muerte precoz acaecida en los primeros 5 años desde el diagnóstico se debe principalmente a las patologías pulmonar y renal. En la década de 1980-89 la principal causa de muerte era la CRE pero su frecuencia relativa ha decrecido ostensiblemente con el paso del tiempo y, tanto en

la década de 1990-99 como de 2000-09, la principal causa de muerte precoz es la patología pulmonar. La muerte intermedia acaecida entre los 5 y 10 años desde el diagnóstico se ha debido mayoritariamente a la patología pulmonar en las 3 décadas estudiadas. Sin embargo, la muerte debida a patología cardíaca ha ido ganando protagonismo en las últimas 2 décadas y representa en la década de 2000-09 alrededor de 1/3 de las muertes relacionadas con ES. La muerte tardía acaecida más allá de los 10 años desde el diagnóstico se debe también principalmente a la patología pulmonar, siendo la patología cardíaca responsable de 1/4 de las muertes relacionadas con ES.

4. En los pacientes afectados del subtipo difuso de ES la muerte debida a la propia enfermedad se debió a la patología pulmonar en 2/3 de los pacientes y a patología renal en 1/5 de ellos. En los pacientes afectados del subtipo limitado/sine scleroderma de ES la muerte debida a la propia enfermedad se debió a la patología pulmonar en 2/3 de los pacientes y a patología cardíaca en 1/4 de ellos.

5. El SMR global de la cohorte en el período 1990-2009 ha sido de 2,34 (2,24-2,44), en hombres 3,62 (3,50-3,74) y en mujeres 2,29 (2,18-2,39). Para el subtipo ESD ha sido 2,13 (2,04-2,23) y para el subtipo ESL/sine 2,06 (1,96-2,15). Para los mayores de 65 años al diagnóstico fue 1,29 (1,26-1,33) y para los menores de 65 años 7,06 (6,71-7,41).

6. La supervivencia de los pacientes diagnosticados en la década de 1980-89 es claramente peor que en aquéllos diagnosticados en la década de 1990-99 y 2000-09, cuyas supervivencias son similares.

7. La supervivencia comparada entre los períodos 1990-95 y 2000-05 no mostró diferencias significativas, si bien se observa una tendencia a la mejoría de la supervivencia en el subtipo limitada/sine scleroderma pero a muy largo plazo de seguimiento.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klein-Weigel P., Opitz C., Riemekasten G. Systemic sclerosis- a systematic overview. Part 1-Disease characteristics and classification, pathophysiologic concepts, and recomendations for diagnosis and surveillance. *Vasa* 2011; 40 (1): 6-19.
2. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 239-54.
3. Fonollosa-Pla V., Espinosa-Garriga G. Avances en esclerosis sistémica (esclerodermia). 1ª edición, 2009. Marge Médica Books.
4. 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: 337-92.
5. Tufanelli DL., Winkelmann RK. Diffuse systemic sclerosis: a comparison with acrosclerosis. *Ann Intern Med* 1962; 57: 198-203.
6. Winterbauer RH. Multiple telangiectasia, raynaud's phenomenon, sclerodactyly and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1964; 114: 361-83.

7. Rodnan GP., Medsger TA Jr., Buckingham RB. Progressive systemic sclerosis-CREST syndrome: observations on natural history and late complications in 90 patients. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 43.
8. 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: 581-90.
9. Matucci-Cerinic M., Allanore Y., Czirják L., Tyndall A., Müller-Ladner U., Denton C. et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1377-80.
10. Frank Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J., Johnson S.R., Baron M., Tyndall A. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013, 72: 1747-55.
11. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988; 15: 202-5.
12. LeRoy E.C., Medsger T.A. Criteria for the Classification of Early Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28:1573–6.

13. Rodnan GP., Lipinski E., Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 130-40.
14. Solomon J.J., Olson A.L., Fischer A., Bull T., Brown K.K., Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev* 2013; 22:6-19.
15. Desai CS., Lee DC., Shah SJ. Systemic Sclerosis and the heart. Current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 545-54.
16. Fonollosa-Pla V., Espinosa G., Plasin-Rodriguez MA. Avances en sclerosis sistémica (esclerodermia). Colección: Avances en enfermedades autoinmunes. Nefropatía esclerodérmica, Marge Médica Books. Capítulo 6: 105-16.
17. Hudson M., Baron M. Tatibouet S., Furst D.E., Khanna DE., Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis-Results from the international scleroderma renal crisis survey. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43:666-72.
18. Wielosz E., Borys O., Zychowska I., Majdan M. Gastrointestinal involvement in patients with Systemic Sclerosis. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120:132-6.
19. Steen VD. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Sem Arthritis Rheum* 2005; 35: 35-42.

20. Nitsche A. Raynaud, úlceras digitales y calcinosis en esclerodermia. *Reumatol Clin* 2012; 8: 270-7.
21. Nihtyanova Sl., Denton CP. Current approaches to the Management of early active diffuse scleroderma skin disease. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 161-79.
22. Wells A.U., Behr J., Silver R. Outcome measures in the lung. *Rheumatol.* 2008; 47: v48-v50.
23. Desai CS., Lee DC., Shah SJ. Systemic Sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 545-54.
24. Guillevin L., Bérezné A., Seror R., Teixeira L., Pourrat J., Mahr A., Hachulla E. et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology* 2012; 51:460-7.
25. Gyger G., Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 22-9.
26. Tuffanelli D.L., Winkelmann R.K. Systemic Scleroderma. A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961; 84(3): 359-71.
27. Farmer R.G., Gifford R.W., Hines E.A. Prognostic significance of Raynaud's phenomenon and other clinical characteristics of Systemic Scleroderma: a study of 271 cases. *Circulation* 1960; 21: 1088-95.

28. Masi A.T., D'Angelo W.A. Epidemiology of fatal Systemic Sclerosis (diffuse scleroderma). A 15-year survey in Baltimore. *Ann Int Med* 1967; 66 (5): 870-83.
29. Medsger T.A., Masi A.T. Epidemiology of Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Ann Int Med* 1971; 74: 714-21.
30. Bennet R., Bluestone R., Holt P.J.L. Survival in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 581-8.
31. Medsger T.A., Masi A.T. The epidemiology of Systemic Sclerosis (Scleroderma) among male U.S. veterans. *J Chron Dis* 1978; 31: 73-85.
32. Barnett A.J. Scleroderma (progressive Systemic Sclerosis): Progress and course based on a personal series of 118 cases. *Med J Aust* 1978; 2: 129-34.
33. Zarafonitis C., Dabich L., Negri D., Skovronski J.J., DeVol E.B., Wolfe R. Retrospective studies in scleroderma: effect of potassium para-aminobenzoate on survival. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(2)93-205.
34. Medsger T. A., Masi A. T., Rodnan G.P. Survival with Systemic Sclerosis (Scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *An Int Med* 1971; 75: 369-76.
35. Medsger T.A., Masi A.T. Survival with Scleroderma. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. *J Chron Dis* 1973; 26: 647-60.
36. Rowell N.R. The prognosis of Systemic Sclerosis. *Br J Dermatol* 1976; 95: 57-60.

37. Barnett A.J., Miller M.H., Littlejohn G.O. 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; 15:276-83.
38. Gouet D., Azais I., Marechaud R., Alcalay M., Barriere H., Bontoux D. Pronostic de la sclérodemie generalise. Étude retrospective de 78 observations. *Rev Med Interne* 1986; 7: 233-41.
39. Giordano M., Valentini G., Migliaresi S., Picillo U., Vatti M. Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. *J Rheumatol* 1986; 13: 911-6.
40. Altman R.D., Medsger T.A., Bloch D.A., Michel B.A. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34(4):403-13.
41. Eason R.J., Tan P.L., Gow P.J. Progressive Systemic Sclerosis in Auckland: a ten year review with emphasis on prognostic features. *Aust NZJ Med* 1981; 11(6): 657-62.
42. Wynn J., Fineberg N., Matzer L., Cortada X., Armstrong W., Dillon J.C. et al. Prediction of survival in progressive systemic sclerosis by multivariate analysis of clinical features. *Am Heart J* 1985; 110: 123-7.
43. Silman A.J. Mortality from scleroderma in England and Wales 1968-1985. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 95-6.
44. Peters-Golden M., Wise R.A., Hochberg M.C., Stevens M.B., Wigley F.M. Carbon monoxide diffusing capacity as predictor of outcome in Systemic Sclerosis. *Am J Med* 1984; 77:1027-33.

45. Ferri C., Valentini G., Cozzi F., Sebastiani M., Michelassi C., La Montagna G. Systemic sclerosis. Demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine* 2002; 81:139-53.
46. Lally E. V., Jiménez S. A., Kaplan S. R. Progressive Systemic Sclerosis: Mode of presentation, rapidly progressive disease course, and mortality based on an analysis of 91 patients. *Sem Arthritis Rheum* 1988; 18 (1): 1-13.
47. Jacobsen S., Ullman S., Shen G.Q., Wiik A., Halberg P. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with Systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28:2454-9.
48. Jacobsen S., Halberg P., Ullman S. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *British J Rheum* 1998; 37: 750-5.
49. Ferri C., Bernini L., Cecchetti R., Latorraca A., Marotta G., Pasero G. et al Cutaneous and serologic subsets of Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 1991; 18 (12): 1826-32.
50. Kuwana M., Kaburaki J., Okano Y., Tojo T., Homma M. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(1): 75-83.
51. Englert H., Small-McMahon J., Davis K., O'Connor H., Chambers P., Brooks P. Systemic Sclerosis prevalence and mortality in Sidney 1974-88. *Aust NZ J Med* 1999; 29: 42-50.

52. Geirsson A.J., Steinsson K., Gudmundsson S., Sigurdsson V. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:502-5.
53. Steen V. D., Powell D.L., Medsger T.A. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31 (2): 196-203.
54. Abu-Shakra M., Lee P. Mortality in systemic sclerosis. A comparison with the general population. *J Rheumatol* 1995; 22(11):2100-2.
55. Kaburaki J., Lee C.C., Kuwana M., Tojo T., Ikeda Y., Takano M. et al. Initial predictors of survival in Systemic Sclerosis. *Keio J Med* 1992; 41 (3): 141-5.
56. Lee P., Langevitz P., Alderdice C.A., Aubrey M., Baer P.A., Baron M. et al. Mortality in Systemic Sclerosis (scleroderma). *QJM* 1992; 82 (298): 139-48.
57. Nishioka K., Katayama I., Kondo H., Shinkai H., Ueki H., Tamaki K. et al. Epidemiological analysis of prognosis of 496 Japanese patients with progressive Systemic Sclerosis. *J Dermatol* 1996; 23:677-82.
58. Steen V.D., Medsger T.A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:940-4.
59. Simeón C.P., Armadans L., Fonollosa V., Vilardell M., Candell J., Tolosa C. et al. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 723-8.

60. Walsh S.J., Fenster J.R. Geographical clustering of mortality from systemic sclerosis in the southeastern United States 1981-90. *J Rheumatol* 1997; 24(12): 2348-52.
61. Bryan C., Knight C., Black C.M., Silman J. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (12): 2660-5.
62. Simeón C.P., Armadans L., Fonollosa V., Solans R., Selva A., Villar M. et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2003; 42: 71-5.
63. Bulpitt K.J., Clements P.J., Lachenbruch P.A., Paulus H.E., Peter J.B., Agopian M.S. et al. Early undifferentiated connective tissue disease:III. Outcome and prognostic indicators in early scleroderma (Systemic Sclerosis). *Ann Int Med* 1993; 118: 602-9.
64. Czirják L., Nagy Z., Szegedi G. Survival analysis of 118 patients with Systemic sclerosis. *J Int Med* 1993; 234: 335-7.
65. 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. *British J Rheum* 1996; 35:1122-1126.
66. Nagy Z., Czirják L. Predictors of survival in 171 patients with Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Clin Rheum* 1997; 16(5): 454-60.
67. Geirsson A. J., Wollheim F. A., Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1117-1122.

68. Krishnan E., Furst D.E. Systemic Sclerosis mortality in the United States: 1979-98. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 855-61.
69. Hesselstrand R., Scheja A., Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:682-686.
70. Bond C., Pile K.D., McNeil J.D., Ahern M.J., Smith M.D., Cleland L.G. et al. South Australian Scleroderma Register: analysis of deceased patients. *Pathology* 1998; 30 (4): 386-90.
71. Vlachoyiannopoulos P.G., Dafni U.G., Pakas I., Spyropoulou-Vlachou M., Stavropoulos-Giokas C., Moutsopoulos H.M. Systemic scleroderma in Greece: low mortality and strong linkage with HLA-DRB1*1104 allele. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 359-67.
72. Kernéis S., Boëlle P., Grais R.F., Pavillon G., Jouglu E., Flahault A. et al. Mortality trends in Systemic Sclerosis in France and USA 1980-1998: an age period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 55-61.
73. Kim J., Park S. K., Moon K.W., Lee E.Y., Lee Y.J., Song Y.W. et al The prognostic factors of Systemic Sclerosis for survival among Koreans. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 297-302.
74. Mayes M.D., Lacey J.V., Beebe-Dimmer J., Gillespie B.W., Cooper B., Laing T.J. et al. Prevalence, Incidence, Survival, and Disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2246-2255.

75. Hashimoto A., Tejima S., Tono T., Suzuki M., Tanaka S., Matsui T. et al. Predictors of survival and causes of death in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2011; 38:1-9.
76. Scussel-Lonzetti L., Joyal F., Raynaud J.P., Roussin A., Rich E., Goulet J.R. 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.
77. Pérez-Bocanegra C., Solans-Laqué R., Simeón-Aznar C.P., 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; 49:1112-1117.
78. Alamanos Y., Tsifetaki N., Voulgari P.V., Siozos C., Tsamandouraki K., Alexiou G.A. et al. Epidemiology of systemic sclerosis in Northwest Greece 1981 to 2002. *Sem Arthritis Rheum* 2005; 34:714-720.
79. Nihtyanova S.I., Tang E.C., Coghlan J.G., Wells A.U., Black C.M. Improved survival in systemic sclerosis is asociated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM* 2010; 103 (2): 109-15
80. Joven B.E., Almodovar R., Carmona L., Carreira P.E. Survival, causes of death and risk factors associated with mortality in Spanish Systemic Sclerosis patients: Results from a single University Hospital. *Sem Arthritis Rheum* 2010; 39(4): 285-93.
81. Ruangjutipopan S., Kasitanon N., Louthrenoo W., Sukitawut W., Wichainun R. Causes of death and poor survival prognostic factors in

- Thai patients with Systemic Sclerosis. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(11): 1204-9
82. Czirják L., Kumánovics G., Varjú C., Nagy Z., Pákozdi A., Szekanez Z. et al. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 59-63.
83. Derk C.T., Huaman G., Littlejohn J., Otieno F., Jiménez S. Predictors of early mortality in Systemic Sclerosis: a case-control study comparing early versus late mortality in Systemic Sclerosis. *Rheumatol Int* 2012; 32: 3841-4.
84. Arias-Núñez M.C., Llorca J., Vázquez-Rodríguez T.R., Gómez-Acebo I., Miranda-Fillooy J.A., Martín J. et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain. *Medicine* 2008; 5:272-80.
85. Roberts-Thomson P.J., Walker J.G., Lu T.Y., Esterman A., Hakendorf P., Smith M.D. Scleroderma in South Australia: further epidemiological observations supporting a stochastic explanation. *Int Med J* 2006; 36: 489-97.
86. Alba M.A., Velasco C., Simeón C.P., Fonollosa V., Trapiella L., Egurbide M.V. et al. Differences in clinical presentation and outcome between early versus late onset systemic sclerosis: analysis of 1037 patients. *Medicine* 2013. Epub ahead of print.
87. Al-Dhaher F. F., Pope J.E., Ouimet J.M. Determinants of morbidity and mortality of Systemic Sclerosis in Canada. *Sem Arthritis Rheum* 2010; 39(4): 269-77.

88. Sampaio-Barros P.D., Bortoluzzo A.B., Marangoni R.G., Rocha L.F., Del Rio A.P.T., Samara A.M. et al. Survival, causes of death and prognostic factors in Systemic Sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol* 2012; 39(10): 1971-8.
89. Hissaria P., Lester S., Hakendorf P., Woodman R., Patterson K., Hill C. et al. Survival in scleroderma: results from the population-based South Australian Register. *Int Med Journal* 2011; 41: 381-90.
90. Mendoza F., Derk C.T. Systemic Sclerosis mortality in the United States. *J Clin Rheum* 2007; 13: 187-92.
91. Fransen J., Popa-Diaconu D., Hesselstrand R. Clinical prediction of 5-year survival in Systemic Sclerosis: validation of a simple prognostic model in Eustar centres. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1788-92.
92. Assassi S., Junco D., Sutter K., McNearney T., Reveille J.D., Karnavas A. et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009; 61 (10): 1403-11.
93. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1182-1189.
94. Hoffmann-Vold A., Molberg O., Midtvedt O., Garen T., Gran J.T. Survival and causes of death in an unselected and complete cohort of Norwegian patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013; 40(7): 1127-33.
95. Vettori S., Cuomo G., Abignano G., Iudici M., Valentini G. Survival and death causes in 251 Systemic Sclerosis patients from a single Italian centre. *Reumatismo* 2010; 62(3): 202-9.

96. Hachulla E., Carpentier P., Gressin V., Diot E., Allanore Y., Sibilia J. et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with Systemic Sclerosis: the French ItinérAIR-Sclérodermie study. *Rheumatology* 2009; 48: 304-8.
97. Strickland G., Pauling J., Cavill C., Shaddick G., McHugh N. Mortality in systemic sclerosis-a single centre study from the UK. *Clin Rheumatol.* 2013; 32: 1533-9.
98. Kuo C.F., See L.C., Yu K.H., Chou I.J., Tseng W.Y., Chang H.C. et al. Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol* 2011; 40(5):373-8.
99. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M., Airò P., Cozzi F., Carreira P.E. et al. Causes and risk factors for death in Systemic Sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1809-15.
100. Masi A.T. Classification of systemic sclerosis (scleroderma): relationship of cutaneous subgroups in early disease to outcome and serologic reactivity. *J Rheumatol* 1988; 15(6):894-8.
101. Silman A.J. Epidemiology of scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 846-53.
102. Silman A.J. Scleroderma and survival. *Ann Rheum Dis* 1991; 50 :267-9.
103. Medsger T.A. Epidemiology of Systemic Sclerosis. *Clin Dermatol* 1994; 12: 207-16.

104. Callahan L.F. Pincus T. Mortality in the rheumatic diseases. *Arthr Care Res* 1995; 8 (4): 229-241.
105. Silman A.J. Scleroderma: demographics and survival. *J Rheumatol Suppl* 1997; 48:58-61.
106. Karassa F.B., Ioannidis J.P.A. Mortality in Systemic Sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26 (Suppl 51):S85-93.
107. Ranque B., Mouthon L. Geoepidemiology of Systemic Sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5): A311-8.
108. Barnes J., Mayes M.D. Epidemiology of Systemic Sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Mar; 24(2):165-70.
109. Nikpour M., Baron M. Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies. *Curr Opinion* 2014; 26: 131-7.
110. Ioannidis J., Vlachoyiannopoulos P., Haidich A., Medsger T.A., Lucas M., Michet C.J. et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005; 118:2-10.
111. Elhai M., Meune C., Avouac J., Kahan A., Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2012; 51: 1017-26.
112. Toledano E., Candelas G., Rosales Z., Martínez-Prada C., León L., Abásolo L. et al. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatol Clin* 2012; 8(6):334-341.

113. Komócsi A., Vorobcsuk A., Faludi R., Pintér T., Lenkey Z., Költö G. et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology* 2012; 51: 1027-36.
114. Rubio-Rivas M., Royo C., Corbella X., Fonollosa V., Simeón C.P. Mortality and survival in Systemic Sclerosis. Systematic review and meta-analysis. *Sem Arthritis Rheum* 2014. Epub ahead of print.
115. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1983; 62(6):335-352.
116. Breslow N.E., Day N.E. Statistical methods in cancer research. Volume II—The design and analysis of cohort studies. *IARC scientific publications*. 1987; 1-406.
117. Onishi A., Sugiyama D., Kumagai S. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(7):1913-21.
118. Au K., Singh M.K., Bodukam V., Bae S., Maranian P., Ogawa R. et al. Atherosclerosis in Systemic Sclerosis. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2078–90.