

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
Trabajo de investigación. Convocatoria Septiembre 2010.**

Autor: Susana Oliveró Soldevila.

Título: Supervivencia y factores pronósticos en una serie de 317 pacientes con esclerodermia.

Director: Vicenç Fonollosa Pla/ Carmen Pilar Simeón Aznar.

CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Vicenç Fonollosa Pla/ Carmen Pilar Siméon Aznar del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat **Supervivencia y factores pronósticos en una serie de 317 pacientes con esclerodermia** ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **Susana Oliveró Soldevila**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2009-2010), a la convocatòria de juny (**o setembre**).

Barcelona, 30 de Setembre de dos mil deu.



ÍNDICE:

Resumen	4
Introducción.....	6
Pacientes y métodos.....	7
Resultados	10
Discusión.....	12
Tablas y figuras.....	16
Bibliografía.....	25

RESUMEN:

OBJETIVO: Establecer la supervivencia y analizar los factores pronósticos que influyen en la evolución clínica de los pacientes con esclerodermia.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se estudiaron 317 pacientes diagnosticados de esclerodermia. Los enfermos fueron clasificados según los criterios de la ARC y se dividieron según la extensión de la afección cutánea en cuatro formas clínicas: pre-esclerodermia, forma difusa, forma limitada y esclerodermia sine esclerodermia. Se valoraron las diferentes manifestaciones clínicas (cutáneas, osteomusculares, digestivas, pulmonares, cardíacas y renales). Se establecieron dos patrones capilaroscópicos (lento y activo) y en los datos de laboratorio se incluyeron parámetros generales y anticuerpos antinucleares (ACA, Anti-Scl-70). La supervivencia acumulada a los 10, 15, 20 y 25 años fue estimada por el método de Kaplan-Meier y el método de Cox fue utilizado para identificar los factores pronósticos.

RESULTADOS: La relación varón/mujer fue de 9:1. La edad de inicio fue $43,23 \pm 16$ años y la edad al diagnóstico de $51,69 \pm 15$ años. Las formas clínicas se distribuyeron en: 24 (7.5%) de pre-esclerodermia; 64 (20%) forma difusa; 185 (58%) forma limitada, y 44 (14%) esclerodermia sine esclerodermia. La supervivencia a los 10 años fue del 93%, a los 15 años del 86% y a los 20 años del 78%. Según el subtipo clínico, la estimación de la supervivencia fue de: forma limitada a los 10 años: 96%, a los 15: 90%, a los 20: 82% y a los 25: 79%, para la forma difusa, la supervivencia se estableció a los 10 años: 83%, a los 15: 74%, a los 20: 60% y a los 25: 55%. Según el análisis multivariable los factores independientes de mal pronóstico fueron: la forma difusa, la edad de comienzo (>60 años), la presencia de fibrosis o hipertensión pulmonar, y el desarrollo de crisis renal esclerodérmica.

DISCUSIÓN: La esclerodermia es una enfermedad que se caracteriza por una marcada heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas, su evolución y el pronóstico. Los estudios de supervivencia realizados difieren en sus resultados debido, precisamente, a la variable expresión clínico-biológica de los enfermos y también a las diferencias observadas en la metodología de los trabajos (de un 65 al 100% a los 10 años, según las series). Nuestros resultados, en cuanto a la supervivencia, son parecidos a los señalados por la mayoría de las series estudiadas. También hay variedad en los factores pronósticos, sin embargo hay pocas dudas en aceptar que las variables establecidas en la presente serie tienen, al igual que en otras cohortes, una influencia decisiva en la supervivencia de la enfermedad.

CONCLUSIÓN: Los factores pronósticos independientes que tienen consecuencias significativas en la evolución y supervivencia de la esclerodermia son: la forma difusa, la edad de comienzo, la afección pulmonar y la crisis renal.

INTRODUCCIÓN:

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por alteraciones vasculares, inmunológicas y una acumulación excesiva de los componentes del tejido conectivo que provocan fibrosis cutánea y de diferentes órganos. La etiología de la ES permanece incierta, aunque se cree que la interacción entre factores ambientales y determinados factores genéticos del individuo dan lugar al desarrollo de la enfermedad. El curso clínico puede ser muy variable (1).

En los estudios que se han realizado sobre la supervivencia de los enfermos con ES ésta varía, según las series publicadas, entre el 34 y el 73% a los 5 años (2). Estas diferencias pueden ser debidas, entre otras razones, al tamaño a veces no representativo de las series de pacientes, a la diferente definición del periodo de supervivencia (en unos estudios desde la fecha de inicio de la enfermedad y en otros desde la fecha del diagnóstico), los diferentes criterios de inclusión, así como por último, a la diferente proporción de pacientes con ES difusa y limitada que están incluidos en los estudios. En cuanto a los factores pronósticos de la enfermedad, la extensión de la esclerosis cutánea ha sido considerada como marcador pronóstico esencial, clasificando a los enfermos en ES difusa (esclerosis cutánea proximal y distal a codos y rodillas) y ES limitada (esclerosis distal a codos y rodillas), teniendo la ES difusa un peor pronóstico (3). En los últimos años, no obstante, se han publicado estudios que aportan nuevos factores pronósticos clínicos e inmunológicos que deben valorarse (4-11).

La posibilidad de conocer los factores que condicionan la supervivencia de los enfermos con ES es de suma importancia ya que nos permitirá establecer un pronóstico y llevar a cabo mejores estrategias terapéuticas (12-13).

En este trabajo estudiamos la supervivencia y factores de riesgo asociados a pronóstico en 317 pacientes españoles con ES controlados en un único hospital universitario.

PACIENTES Y MÉTODOS:

El estudio incluye los pacientes diagnosticados de ES entre 1976 y 2007 y seguidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vall d'Hebrón de Barcelona.

El inicio de la enfermedad se consideró como la fecha de la primera manifestación clínica (fenómeno de Raynaud en la mayoría de los pacientes) y la fecha del diagnóstico de ES se estableció cuando el paciente cumplía los criterios de ARC (Colegio Americano de Reumatología) (14). Se recogieron los datos demográficos, edad, edad al diagnóstico, edad en la primera manifestación y edad al desarrollo de manifestaciones sistémicas.

A todos los enfermos se les incluyó en un protocolo de estudio en el que se valoraba la extensión de la esclerosis cutánea, las alteraciones viscerales y el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de ES y el desarrollo de cada manifestación, así como las causas de mortalidad.

Los criterios para evaluar las manifestaciones de la ES fueron los siguientes:

Características clínicas:

Afección cutánea: Se consideró que existía esclerosis cuando se constataba endurecimiento cutáneo con imposibilidad para pellizcar la piel. Se delimitó con precisión la extensión de la esclerosis cutánea y se establecieron cuatro grupos diferentes: ES difusa cuando la extensión de la esclerosis era distal y proximal a los codos y rodillas. ES limitada cuando la extensión de la esclerosis era distal a codos y rodillas; ES sine esclerodermia cuando había afección visceral (fibrosis pulmonar,

hipertensión pulmonar, afección gastrointestinal) pero no había esclerosis cutánea y pre-esclerodermia cuando habían alteraciones capilaroscópicas y datos inmunológicos específicos de la enfermedad pero sin manifestaciones clínicas.

Afección digestiva: Se definió como hipomotilidad de los 2/3 inferiores del esófago y/o un esfínter esofágico inferior hipotenso y/o disminución del peristaltismo esofágico confirmado por manometría. Las manifestaciones intestinales (diarrea, síndrome de malabsorción) también se registraron y se realizó Breath Test cuando se detectaron dichas alteraciones.

Afección respiratoria: Se definió como la existencia de fibrosis pulmonar o hipertensión arterial pulmonar. La fibrosis pulmonar se definió según los siguientes criterios: (a) Patrón restrictivo pulmonar en las pruebas funcionales respiratorias (b) Evidencia de enfermedad intersticial pulmonar en la radiografía de tórax o TAC torácico de alta resolución (TACAR). La hipertensión pulmonar se detectó por ecocardiograma-Doppler ($\text{PAPs} > 40\text{mmHg}$) o por cateterismo cardíaco derecho ($\text{PAPm} > 25\text{mmHg}$). A todos los pacientes se les realizó ecocardiograma y a 23 de ellos se les realizó cateterismo.

Afección cardiaca: Se estableció si existía una o más de las siguientes condiciones: síntomas clínicos, alteraciones en el ecocardiograma-Doppler, alteraciones en el electrocardiograma, zonas de hipocaptación cardíacas reversibles en la gammagrafía con talio (15) (tras la provocación del fenómeno de Raynaud en manos con frío) y/o fracción de eyección menor del 50% en ventrículo izquierdo y menor del 40% en ventrículo derecho en la ventriculografía isotópica.

Afección renal: se diagnosticó cuando se detectaba elevación de la creatinina o alteraciones en el sedimento de orina (hematuria, proteinuria $> 500\text{mg}/24\text{h}$) sin otras

causas que lo justificasen, o cuando se desarrollaba una crisis renal esclerodérmica (SRC), definida según los criterios de Traub *et al* (16).

Afección muscular: Debilidad muscular o mialgias, balance muscular disminuido y enzimas musculares elevadas. Si existían manifestaciones clínicas o alteración enzimática se realizaba electromiograma y biopsia muscular.

Afección articular: Artralgias, artritis o roces tendinosos a la exploración o acroosteolisis e las radiografías de manos, pies y codos.

Capilaroscopia: Se realizó en cuatro dedos de ambas manos con un Stereomicroscopio Wild M3 e Intralux 5000 Volpi. De acuerdo con Maricq et al. (17), se distinguieron dos patrones capilaroscópicos: un patrón activo caracterizado por predominio de pérdida de capilares, y un patrón lento caracterizado por dilataciones capilares sin pérdida capilar.

Datos de laboratorio: Se determinaron parámetros hematológicos y bioquímicos generales. Se realizaron estudios de autoanticuerpos, incluyendo anticuerpos antinucleares (ANAs) que se detectaron mediante inmunofluorescencia indirecta utilizando hígado de ratón como sustrato celular; anti-centrómero (ACA) y anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70) que se detectaron mediante inmublotting; los anticuerpos anti-Ro, anti-La, anti-cardiolipina, anti-Sm y anti-RNP y factor reumatoide (FR) también se determinaron.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Todos los datos tomados durante el estudio se transfirieron a una base de datos Access, que incluía los 317 pacientes con ES. El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). La supervivencia acumulada a los 10, 15 y 20 años del comienzo de la enfermedad se ha

estimado según el método de Kaplan-Meier. La comparación de las curvas de supervivencia se realizó con el test de long rank (Mantel-Cox). Para identificar los factores pronósticos de la ES se ha utilizado la regresión de riesgos proporcionales o de Cox (18). Los valores de $p \leq 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS:

Características clínico-epidemiológicas: Se incluyeron 286 mujeres (90.3%) y 31 hombres (9.7%). La relación mujer/varón fue de 9:1. La edad de inicio fue 43.23 ± 16 años y la edad del diagnóstico de 51.69 ± 15 años. De los pacientes, 185 (58%) presentaban ES limitada, 64 (20.1%) ES difusa, 44 (14%) esclerodermia sine esclerodermia y 24 (7.5%) preesclerodermia. Durante el seguimiento fallecieron 66 enfermos, 14 por hipertensión arterial pulmonar (HTAP), 11 por crisis renal esclerodérmica (CRE), 10 por insuficiencia cardiaca, 6 por fibrosis pulmonar (EPID), 6 por CRE+EPID, 1 por HTAP+ EPID, 1 por insuficiencia renal crónica (IRC) y 17 por causas no relacionadas con la ES. De los que fallecieron 23 tenían ES difusa (8 de los cuales murieron por CRE, 4 por EPID, 2 por HTAP, 2 por EPID+HTAP, 1 por CRE+EPID, 1 por insuficiencia cardiaca y 5 por causas no relacionadas con la ES, sobretodo neoplasias), 38 ES limitada (11 fallecieron por HTAP, 9 por insuficiencia cardiaca, 3 por CRE, 2 por EPID, 3 por HTAP+EPID, 1 por IRC y 9 por causas no relacionadas con la ES) y 5 Sine ES (1 por HTAP, 1 por EPID+HTAP, 2 por cardiopatía isquémica y 1 por neoplasia) (tabla 1).

En la tabla 2 se presentan las características de la serie y de los enfermos según subtipo cutáneo de ES. El grupo de enfermos con preesclerodermia estaba formado por 2 hombres y 22 mujeres, la edad de inicio fue de 33.29 ± 15.79 años, la edad al diagnóstico fue de 42.46 ± 15.22 años y el tiempo desde el inicio al diagnóstico de 9.17 ± 8.46 años. Se

realizó capilaroscopia a 23 de los pacientes con preesclerodermia mostrando en 20 de ellos un patrón lento y en los 3 restantes un patrón normal. Los ANA fueron positivos en los 24 pacientes, siendo los anticuerpos anti-SCL-70 (anti-topoisomerasa) positivos en 3 de ellos y los ACA (anticentrómero) en 13.

Supervivencia global y según subtipos cutáneos: Se siguieron los 317 pacientes (31 hombres (9.7%) y 286 mujeres (90.3%)). La supervivencia global a los 10 años fue del 93% (0.9-0.96), a los 15 años del 87% (0.82-0.91), a los 20 años del 78% (0.72-0.84) y a los 25 años del 74% (0.68-0.81). Según el subtipo clínico, la estimación de la supervivencia fue de: forma limitada a los 5 años: 98% (0.95-1), a los 10 años: 95% (0.91-0.98) y a los 15 años: 89%; para la Sine ES la supervivencia fue a los 5 años: 100%, a los 10 años: 100% y a los 15 años: 92% (0.81-1.03); y para la forma difusa, la supervivencia que se estableció a los 10 años fue: 83% (0.73-0.93), a los 15 años 74% (0.61-0.87), a los 20 años: 60% (0.45-0.76) y a los 25 años: 55% (0.38-0.73). No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.428$) cuando se compararon las curvas de supervivencia de la ES limitada con la de la Sine por lo que se consideraron de manera conjunta, siendo la supervivencia de este grupo: a los 10 años: 96% (0.93-0.98), a los 15 años: 90% (0.85-0.94), a los 20 años: 82% (0.76-0.89) y a los 25 años: 79% (0.72-0.86), que mostraron diferencias estadísticamente significativas con la curva de supervivencia de la ES difusa. (Tabla 3)

En la figura 1 se muestra la curva de supervivencia global y en la figura 2 la curva de supervivencia por subtipos cutáneos.

En la tabla 4 se presenta la supervivencia a los 15 años del comienzo de la enfermedad según variables demográficas, clínicas e inmunológicas.

Factores pronósticos: En el análisis univariable los siguientes factores se asociaron a supervivencias menores: el subtipo difuso, la edad ≥ 60 años al inicio y al diagnóstico,

la afección respiratoria (EPID/ HTAP), la afección cardiaca, el patrón activo capilaroscópico y la existencia de CRE (Tabla 5).

Tal y como puede observarse en la tabla 6, según el análisis multivariable el subtipo ES difusa, la edad superior a 60 años al inicio de la enfermedad, la presencia de fibrosis pulmonar, la hipertensión arterial pulmonar y el desarrollo de una crisis renal esclerodérmica mantuvieron su poder predictivo siendo factores pronósticos independientes a las otras variables. (figura 3). En la tabla 7 podemos ver la supervivencia condicionada a las variables pronósticas.

DISCUSIÓN:

La ES es una enfermedad del tejido conectivo que tiene una gran variabilidad en su expresión y evolución clínicas. Por dicho motivo, el cálculo de la supervivencia de los enfermos no ofrece unos resultados uniformes en los diferentes estudios realizados. Si se tiene en cuenta la heterogeneidad de los métodos utilizados sobre la supervivencia de la enfermedad y la evolución en las técnicas diagnósticas y terapéuticas, se pueden explicar las grandes diferencias que se observan entre los resultados de los diferentes estudios a lo largo del tiempo. En este trabajo estudiamos la supervivencia y factores de riesgo asociados a pronóstico en 317 pacientes españoles con ES controlados en un único hospital universitario.

Como en otros estudios (4,19), la mayoría de las muertes de nuestra serie fueron por causas relacionadas con la ES. No consideramos las muertes por cáncer o infecciones como secundarias a ES, a pesar de que algunos autores sugieren que dicha asociación debe ser considerada (2, 20). La principal causa de muerte relacionada con la ES fue la afección pulmonar mientras que la CRE (principal causa de muerte en los enfermos con ES hasta hace veinte años) ha pasado a un segundo plano, probablemente por la

introducción del tratamiento con inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina (4, 29). La HTAP es considerada la principal causa de muerte en los pacientes con ES limitada de larga evolución, pero no en la ES difusa (21).

En este trabajo se ha estimado una supervivencia global mayor a la de la mayoría de los estudios previos (2,22-24), incluso de estudios europeos de esta última década (19,20,25-27), (93%, 86% y 78% a los 10, 15 y 20 años respectivamente) que puede explicarse, sobretodo, porque la supervivencia global de la enfermedad ha mejorado en los últimos años, sobretodo de la ES difusa (28). Esto es debido, entre otras causas, al diagnóstico precoz de las afecciones viscerales mediante métodos de screening en la práctica clínica habitual así como la aparición de nuevos tratamientos más efectivos y con pautas más agresivas (último). Sin embargo también hay que tener en cuenta otros factores que contribuyen a que la supervivencia estimada en nuestro estudio sea mayor, como que la supervivencia se ha estimado a partir del primer síntoma de la enfermedad, también la raza (24, 30) y el sexo (20,24,27,30) están asociados con el pronóstico de la ES, teniendo los pacientes de raza negra y los hombres un peor pronóstico. La relación mujer/hombre en nuestro grupo era mayor que en otros estudios ingleses (2) y americanos (24) pero similar a los reportados por otros estudios mediterráneos (27,31-33) y menor que en series de estudios del norte de Europa (20). Otro factor determinante en la supervivencia de la ES es el subtipo cutáneo. La frecuencia de ES difusa en nuestro grupo (20.1%), asociada con una mayor afectación orgánica y peor pronóstico, era menor que en las series de pacientes de los estudios más recientes americanos (35%) (24) y españoles (31%) (33), que también puede contribuir a la mayor supervivencia de nuestra serie. Sin embargo, hay que tener en cuenta, que nuestro centro es especializado y posiblemente nuestro estudio incluye pacientes con enfermedad más grave que han sido remitidos para una evaluación (23).

Como en muchos otros estudios, la supervivencia por subtipos cutáneos no mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar la ES limitada con la Sine ES (89% y 92% respectivamente a los 15 años) (34) por lo que se consideraron de manera conjunta. Al compararlo con el grupo de ES difusa si había diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo hay que remarcar, como ya van mostrando los estudios más recientes (28), que la supervivencia global de los enfermos con ES ha mejorado considerablemente en la última década (del 85% a los 10 años en 1997 al 93% a los 10 años actualmente)(11), sobretodo de la ES difusa.

Para identificar los factores pronósticos se han considerado variables clínicas e inmunológicas. Se valoraron como posibles factores pronósticos tanto la esclerosis cutánea como las afecciones viscerales, el patrón capilaroscópico y la presencia de anticuerpos anticentrómero y anti-Scl 70. Los principales factores asociados a mal pronóstico en nuestro grupo fueron la forma difusa, la afección respiratoria, la CRE, la afección cardiaca, el patrón activo capilaroscópico y la edad superior a 60 años al inicio de la enfermedad y al diagnóstico. De estos mantuvieron su poder predictivo siendo factores pronósticos independientes a las otras variables: El subtipo ES difusa, la edad superior a 60 años al inicio de la enfermedad, la afección pulmonar y el desarrollo de crisis renal esclerodérmica. Estos factores ya se habían estudiado en otras series obteniendo diversos resultados (20,25,31). La forma difusa, la CRE y la afección pulmonar (19,20,25,26) se han considerado factores de riesgo independiente para la mortalidad en la mayoría de los estudios realizados. Sin embargo, la edad superior a 60 años al inicio de la enfermedad ha sido considerado como un factor de riesgo por algunos grupos (19,31), mientras que otros han encontrado una mayor mortalidad en pacientes más jóvenes (26). Todas estas diferencias se pueden explicar por muchas causas:

- 1- la ES es una enfermedad de baja prevalencia y que tiene una gran variabilidad clínica, y la mayoría de estudios incluyen un número de pacientes no representativo;
- 2- la existencia de diferencias genéticas entre las razas;
- 3- la falta de definiciones estandarizadas sobre las afecciones orgánicas y la evaluación de los pacientes;
- 4- el sesgo que puede existir en los estudios de centros especializados;
- 5- el cambio de las causas de muerte en ES en la última década.

En resumen la principal causa de muerte actualmente en los enfermos con ES es la afección pulmonar. Por otra parte la supervivencia de los enfermos con ES varía en relación con los diferentes subtipos pronósticos por lo que es necesario identificar en cada serie los factores pronósticos más importantes. Así, según este trabajo, la afección pulmonar (HTAP/EPID), el subtipo difuso, la CRE y la edad al inicio mayor de 60 años tienen un mayor riesgo de mortalidad.

Tabla 1

Causas de muerte según subtipos:

Causas	Difusa (23)(%)	Limitada (38)(%)	SineEsc (5)(%)	Total (66)(%)
Crisis renal	8 (34%)	3 (8%)		11 (16%)
HTAP	2 (8,7%)	11 (29%)		13 (19.6%)
EPID	4 (17%)	2 (5,3%)	1 (20%)	7 (10.6%)
EPID + HTAP	2 (8,7%)	3 (8%)	1 (20%)	6 (9%)
Crisis renal + HTAP	1 (4%)			1 (1.5%)
Neoplasia	4 (17%)	5 (13%)	1 (20%)	10 (15%)
I. Cardíaca	1 (4%)	9 (23,7%)		10 (15%)
C. Isquémica			2 (40%)	2 (3%)
C. Hepática		3 (8%)		3 (4.5%)
A.V.C.	1 (4%)	1 (2,6%)		2 (3%)
I.R. crónica		1 (2,6%)		1 (1.5%)

Tabla 2.

Distribución de los pacientes según características clínicas e inmunológicas.

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

Dx: Diagnóstico.

DT: Desviación Típica.

Af.: Afección.

Osteo-ms: osteo-muscular.

C. isquémica: Cardiopatía isquémica.

TABLA 3

Supervivencia de los pacientes con ES a los 10, 15, 20 y 25 años por subtipos cutáneos.

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

Tabla 4

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

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

Tabla 5

Factores pronósticos en ES. Análisis univariable.

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

Tabla 6

Factores pronósticos en ES. Análisis multivariable.

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

TABLA 7

Supervivencia según las variables pronósticas independientes.

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

FIGURA 1

Curva de supervivencia global en la ES.

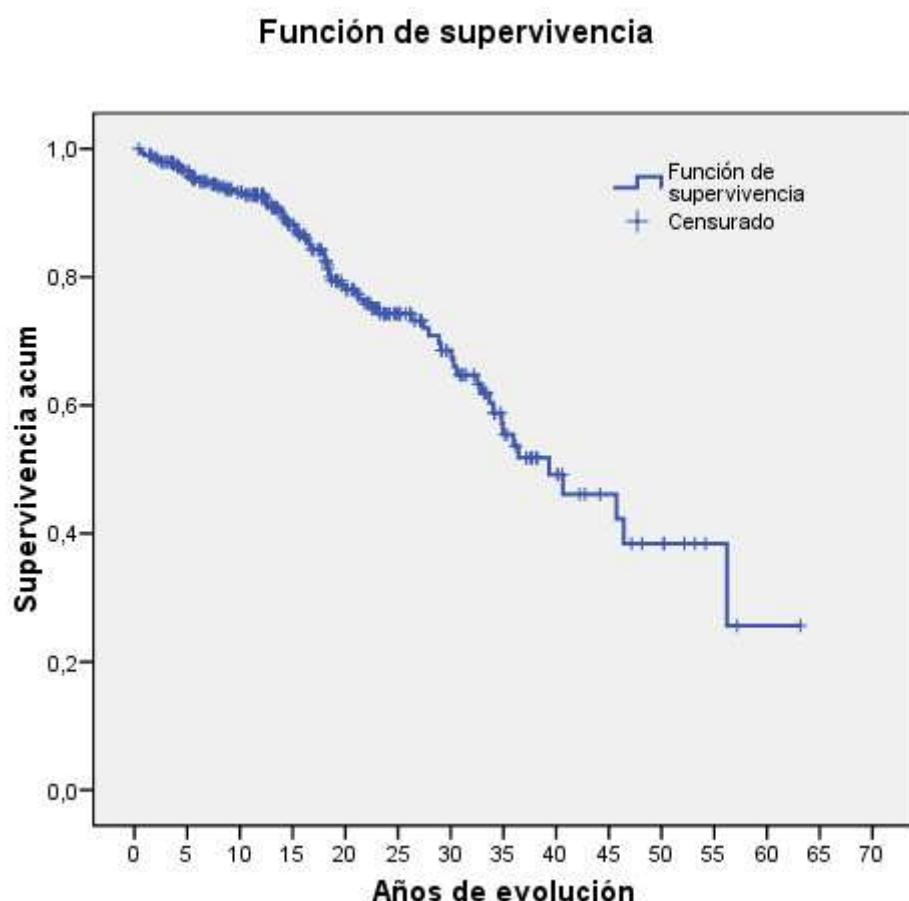


FIGURA 2

Curva de supervivencia por subtipos cutáneos.

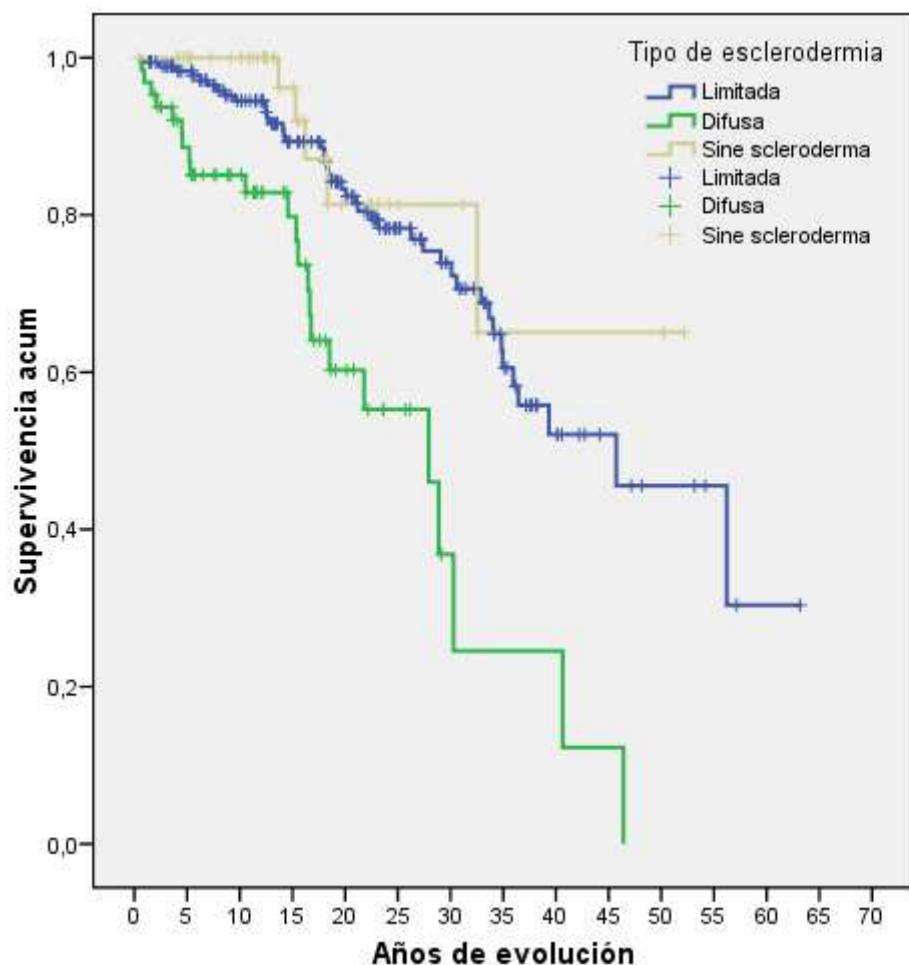
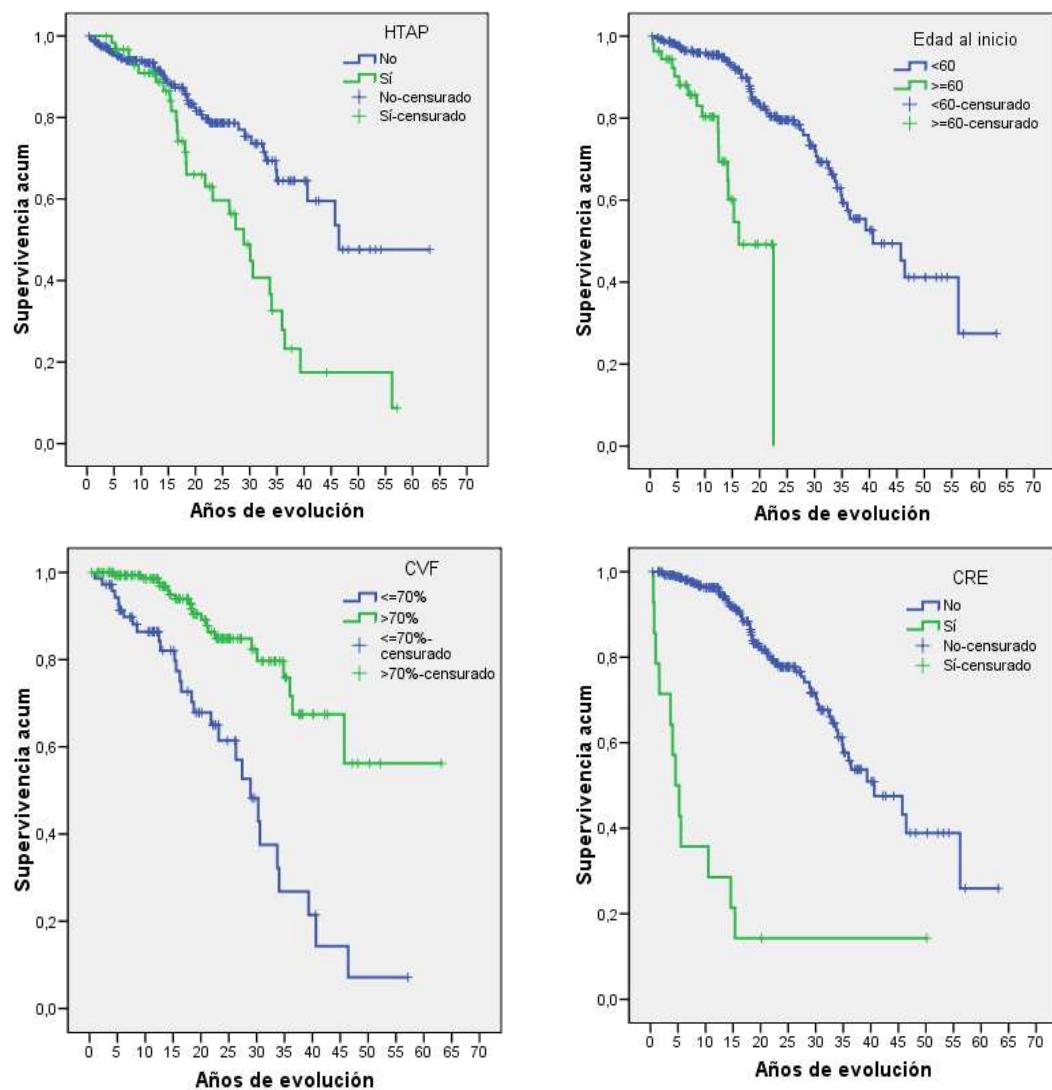


Figura 3

Curvas de supervivencia en función de los factores pronósticos.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Black CM, Stepens C. Systemic sclerosis and related disorders. En Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, editors. Oxford textbook of rheumatology. Oxford: Oxford University press, 1993; 771-789.
- 2- Silman AJ. Scleroderma an survival: A review. Ann Rheum Dis 1990; 50: 267-269.
- 3- Medsger TA Jr. Classification of systemic sclerosis. En: Jayson MIV, Black cM, editors. Systemic Sclerosis: Scleroderma. London: John Wiley, 1988: 1-6.
- 4- Altman R, Medsger TA Jr, Bloch D, Michel B. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1991; 34: 403-413.
- 5- Clements PJ, Lachenbruch PA, Cheng S, Simmons M, Sterz M, Furst D. Skin Score. A semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1256-1263.
- 6- Peters-Golden M, Wise R, Hochberg M, Stevens MB, Wigley FM. Carbon monoxide diffusing capacity as predictor of outcome in systemic sclerosis. Am J Med 1984; 77: 1027-1034.
- 7- Wynn J, Fineberg N, Matzer L et al. Prediction of survival in progressive systemic sclerosis by multivariate analysis of clinical features. Am Heart J 1985; 110: 123-127.
- 8- Kostis J, Seibold J, Turkevich D et al. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. Am J Med 1988; 84: 1007-1015.
- 9- Ferri C, Bernini L, Cecchetti R et al. Cutaneous an serologic subsets of systemic sclerosis. J Rheumatology 1991; 18: 1826-1832.
- 10- Bulpitt K, Clements P, Lachenbruch P et al. Early undifferentiated connective tissue disease: III. Outcome and prognostic indicators in early scleroderma (systemic sclerosis). Ann Intern Med 1993; 118: 602-609.
- 11- Simeon CP, 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: 723-728.
- 12- Steen VD. The many faces of scleroderma. Rheum Dis Clin N Am 2008; 34: 1-15.
- 13- Clifflot H, Fautrel B, Sordet C et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature Review. Semin Arthritis Rheum 2008; 37: 223-35.
- 14- Subcomittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980; 23: 581-590.
- 15- Castell J, Fraile M, Candell J, Simeón CP, Fonollosa V, Alonso F, Armadans L. Myocardial perfusion Imaging in scleroderma and Raynaud's phenomenon. Eur J Nucl Med 1992; 19: 660.
- 16- Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Medicine (Baltimore) 1985; 62: 335-352.

- 17- Maricq HR, Spencer-Geen G, LeRoy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. *Am J Med* 1976; 61: 862-870.
- 18- EGRET. Epidemiological graphics, estimation and testing package. Seattle: Statistics and epidemiological research corporation, 1992
- 19- Scusell-Lonzetti L, Joyal F, Raynaud JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis analysis of a cohort of 309 french Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine* 2002; 81: 154-67.
- 20- Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 682-6.
- 21- Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 515-24.
- 22- Barnett AJ, Miller MH, Littlejohn G. 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.
- 23- Altam RD, Medsger T, Bloch DA, Michael BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34: 403-13.
- 24- Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and diseases characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2246-55.
- 25- Czirják L, Pákozdi A, Kumánovics G, Varjú C, Szekanecz Z, Nagy Z, et al. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 59-63.
- 26- Jacobsen S, Halberg P, Ullman S. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br. J Rheumatol* 1998; 37: 750-55.
- 27- Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al, for the Systemic Sclerosis Study Group of Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSc). Systemic sclerosis demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine* 2002; 81: 139-53.
- 28- Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM and Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *Q J Med* 2010; 103: 109-115.
- 29- Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990; 113: 352-7.
- 30- Silman A. Demographics and survival. *J Rheumatol* 1997; 24: 58-62.
- 31- Simeón CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2003; 42: 71-5.
- 32- Alamamos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Siozos C, Tsamandouraki K, Alexiou GA, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in Northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 714-20.
- 33- Joven BE, Almodovar R, Carmona L, Carreira PE. Survival, causes of death, and risk factors associated with mortality in Spanish Systemic Sclerosis Patients: results from a single university hospital. *Semarthritis*. 2009.

34- Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Systemic sclerosis sine scleroderma. Arthritis Rheum 2000; 43: 444-51.