

11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

DETERMINACION DEL DAÑO TERMINAL ORGANICO EN
PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA DIFUSA
(ESCLERODERMIA DIFUSA).

T E S I S

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

P R E S E N T A

DRA. HELGA INDIANA CODINA VELASQUEZ



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TUTORES: DR. GABRIEL MEDRANO RAMIREZ
DR. JORGE ROJAS SERRANO



MEXICO, D. F.

AGOSTO 2005

0351810



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

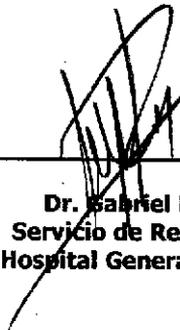
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

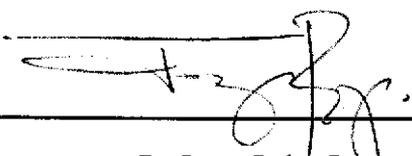
SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA Y CONTROL DE ENFERMEDADES
ESTADÍSTICAS Y REGISTRO
CALLE LA SALUD



Dr. Rubén Burgos-Vargas
Profesor Titular del curso de Especialización en Reumatología
Hospital General de México



Dr. Gabriel Medrano
Servicio de Reumatología
Hospital General De México



Dr. Jorge Rojas Serrano
Medico Reumatólogo, alumno de maestría
Hospital General de México



Dra. Helga Codina Velásquez
Residente de Reumatología
Hospital General De México

Índice

Introducción	4
Justificación	10
Objetivo	11
Hipótesis	12
Material y métodos	13
Criterios de selección	14
Definiciones operacionales	15
Análisis estadístico	18
Resultados	19
Discusión	22
Conclusiones	25
Bibliografía	26
Anexos	30

Introducción

El término *esclerodermia* proviene del griego *skleros* que significa duro y *derma* que significa piel. Actualmente es utilizado para denominar una enfermedad autoinmune del tejido conjuntivo, de causa desconocida y que se caracteriza por el endurecimiento de la piel y de otros órganos. Otro nombre que se utiliza para denominar ha ésta enfermedad es el de esclerosis sistémica, considerándose este último como más apropiado [1]. Las primeras descripciones de Esclerosis Sistémica (ES), mencionan una enfermedad progresiva, y con afección orgánica, de allí la designación inicial de "Esclerosis sistémica progresiva" [2].

La extensión de la esclerodermia es el criterio mayor para la clasificación de ES en dos subgrupos principales (enfermedad difusa y limitada), propuestos a partir de un estudio multicéntrico por la American College of Rheumatology (ACR). El criterio mayor y único para la clasificación de la ES son los cambios esclerodermicos en cualquier localización proximal a las articulaciones metacarpofalangicas, tiene una sensibilidad de 91% y una especificidad mayor al 99%. Se puede decir que un paciente tiene ES si presenta el criterio mayor, o dos o más de los criterios menores que a continuación se detallan en el cuadro 1[2].

Cuadro 1

Criterios preliminares para la clasificación de la esclerosis sistémica
Criterio mayor Esclerodermia proximal. Engrosamiento y endurecimiento que afecta en forma bilateral y simétrica, la piel proximal a las articulaciones metacarpogfalángicas y metatarsofalángicas. Estos cambios cutáneos pueden progresar y afectar a toda una extremidad, la cara cuello tórax y abdomen.
Criterios Menores <ol style="list-style-type: none">1. Esclerodactilia. Engrosamiento e induración cutánea limitada a los dedos de las manos y los pies.2. Cicatrices o pérdida de sustancia en el dedo. Zonas deprimidas en la punta de los dedos o pérdida tisular como resultado de la isquemia, excluyendo causas traumáticas y exógenas.3. Fibrosis pulmonar bibasal. Patrón reticular bilateral de tipo lineal o lineo modular, mas acentuado en las bases pulmonares; puede, a veces, aparecer un patrón moteado difuso o incluso un pulmón (en panal). Se descartara q estos cambios puedan ser debidos a enfermedad pulmonar primaria.

El seguimiento a largo plazo en estos pacientes permitió demostrar que el curso clínico es muy variable entre ellos, reconociéndose subgrupos de importancia clínica y pronóstica que no son discriminados por los criterios de clasificación. En el primer subgrupo existe marcado engrosamiento de la piel, por el acumulo masivo de fibras de colágeno tipo I y III, así como de fibronectina (esclerodermia) localizado predominantemente en las extremidades, en áreas proximales y distales, además del involucro de cara, se afectà casi siempre tórax y abdomen. Como la enfermedad

progresa, los cambios escleróticos se extienden y pueden afectar el cuerpo entero. Son frecuentes calcinosis y ulceración de la piel, usualmente localizadas en los dedos y sobre superficies articulares, además de cambios de pigmentación. El fenómeno de Raynaud es la segunda manifestación más común, puede anteceder la enfermedad por varios años, a menudo se acompaña de parestesias de los miembros. En algunos casos, son afectados vasos grandes y su estrechez luminal puede resultar en necrosis isquémica. Los síntomas musculoesqueléticos al igual que la sinovitis, pueden ocurrir ocasionalmente como manifestaciones iniciales. Por este motivo a este grupo de pacientes se les ha clasificado como esclerodermia difusa (Cuadro 2). Una característica muy importante de este grupo, es que tienen un inicio súbito de la enfermedad, con importante afección a vísceras, produciendo en muchas ocasiones la falla del sistema afectado, provocando lo que se ha denominado daño terminal a órgano blanco [3]. (Las definiciones de daño terminal a órgano blanco se describen posteriormente). Steen ha demostrado que los pacientes con daño terminal tienen un pronóstico sombrío para la vida a corto plazo [4]

El segundo subgrupo presenta un inicio difícil de precisar, reportan generalmente una historia de larga evolución de fenómeno de Raynaud, y la esclerodermia se limita a las regiones dístales de codos y rodillas, afectando muchas veces solo los dedos (esclerodactilia), y acompañándose de calcinosis cutánea, telangiectasias y problemas digestivos. Estos pacientes anteriormente fueron denominados como síndrome de CREST, actualmente reciben el nombre de esclerodermia limitada. Una

importante diferencia entre ambos grupos, es que los pacientes con esclerodermia limitada no desarrollan daño terminal a órgano blanco en los primeros años de evolución. Sin embargo, se ha reportado que después de 15 años de evolución, algunos pacientes con esclerodermia limitada desarrollan hipertensión pulmonar grave, siendo lo suficientemente grave para comprometer la vida [3].

Las principales características de ambos grupos se resumen en el siguiente cuadro.

Cuadro 2

Esclerosis sistémica difusa (cutánea difusa)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Fenómeno de Raynaud de inicio reciente, con edema. 2. Afección de tronco y abdomen. 3. Frote tendinoso por fricción. 4. Incidencia de daño a órgano blanco. 5. Anticuerpos anti-topoisomerasa positivos y anti centrómeros negativos. 6. Asas capilares dilatadas con destrucción capilar.
Esclerodermia sistémica limitada (cutánea limitada)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Fenómeno de Raynaud crónico. 2. Daño cutáneo limitado a manos, cara, pies y antebrazos. 3. Incidencia alta de hipertensión arterial pulmonar, puede haber enfermedad pulmonar intersticial, neuralgia del trigémino, calcificaciones cutáneas y telangiectasias. 4. Alta prevalencia de anticuerpos anti-centrómero (80-90%) 5. Asas capilares dilatadas sin destrucción capilar

Utilizando la base de datos de Pittsburgh, que tiene la información de 2,500 pacientes, Steen estimó la frecuencia de daño terminal en órgano blanco en pacientes norteamericanos con esclerodermia. En ésta serie se reportó una frecuencia de 24% de daño terminal en piel, 19% de crisis renal esclerodérmica en los primeros cuatro años de evolución de la enfermedad, 16% de daño terminal pulmonar y 15% de daño cardiovascular [4]. Sin embargo, en nuestro medio existe la percepción de que la frecuencia de afección terminal a órgano blanco es diferente. Esta observación repetida por los médicos reumatólogos de más experiencia tiene una base biológica documentada. Se ha descrito que existen diferencias en la expresión clínica de la enfermedad dependiendo de la etnicidad, por ejemplo, los Indígenas Choctaw tienen una prevalencia mayor de esclerodermia al compararse con la población Norte Americana general [5]. En Islandia se reportó una baja incidencia de esclerodermia, (similar a la mayoría de series públicas alrededor del mundo) con una tasa de prevalencia cruda para ambos sexos de 7.1 / 100.000 de habitantes y una alta proporción de pacientes con variedad cutánea limitada [6].

Se han descrito diferencias en el patrón de autoanticuerpos y gravedad de la enfermedad entre distintos grupos étnicos, por ejemplo, los Afro-Americanos, tienen mayor frecuencia de anticuerpos anti-topoisomerasa I y afección visceral grave, con frecuencia alta de fibrosis pulmonar [7]. Otros factores genéticos podrían también influir en la expresión de la enfermedad, como es la región río arriba del gen de COL1A2, polimorfismos en el codón 10 del gen del factor de crecimiento transformante $\beta 1$, y el gen que

codifica a la fibrilarina-I [8,9]. Estos factores genéticos, pueden variar de población en población, lo que pudiera explicar cambios en la expresión clínica y la gravedad de los pacientes en distintas etnias.

La ocurrencia de ES a sido asociada a la exposición ocupacional de polvos metálicos o sílice; varios reportes la han asociado con implantes mamarios de silicón; sin embargo, estudios epidemiológicos grandes no han confirmado esta asociación [10,11]. También existen reportes publicados sobre factores de alto riesgo para desarrollar afección terminal en determinado órgano [12].

Justificación

La esclerodermia difusa es una enfermedad con una importante morbilidad y mortalidad que no tiene tratamiento. Determinar cuales son los principales órganos afectados en nuestra población nos permitirá planificar de mejor manera tanto la evaluación médica, la investigación clínica y las medidas terapéuticas en nuestros pacientes. La inquietud por encontrar diferencias en las manifestaciones clínicas y el tipo de afección orgánica se basa en los reportes sobre las características genéticas de pacientes con ES de las diferentes regiones geográficas y grupos étnicos.

Objetivo

Determinar cuales son los principales órganos afectados en forma terminal por la esclerodermia difusa en nuestra población y determinar si existen diferencias con respecto a lo informado en otras poblaciones.

Hipótesis Nula

Los pacientes con esclerodermia difusa en nuestra población tienen la misma frecuencia de daño terminal en órgano blanco que lo informado en otras poblaciones.

Hipótesis Alterna

Los pacientes con esclerodermia difusa en nuestra población tienen una frecuencia diferente de daño terminal en órgano blanco que lo informado en otras poblaciones.

Material y métodos

Lugar

Clínica de Esclerosis sistémica del Hospital General de México O.D y del Centro Médico Nacional La Raza.

Diseño

Estudio de cohorte retrolectivo.

Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de Esclerosis sistémica progresiva difusa que han sido evaluados en los 2 primeros años de la enfermedad.

Criterios de selección

- 1.- Cumplir con los criterios de clasificación para esclerodermia sistémica propuestos por el Colegio Americano de Reumatología [1].
- 2.- Tener esclerodermia proximal a codos y rodillas, y afección de tronco y / o abdomen para ser clasificados como variedad difusa [1, 2, 13].
- 3.- Haber sido evaluado en la clínica de esclerosis sistémica dentro de los 2 primeros años del inicio de la enfermedad y haber seguido el protocolo de evaluación llevado en esta clínica durante su evolución o hasta su muerte.

Criterios de exclusión

- 1.- Pacientes con esclerodermia proximal secundaria a fármacos (ej. bleomicina, cloruro de vinil, pentazocina etc).
- 2.- Síndrome de mialgia eosinofilia.
- 3.- Pacientes con enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

Criterios de eliminación

- 1.- Se eliminaron a los pacientes con sólo seis meses de seguimiento.

Definiciones operacionales

Se define como inicio de la enfermedad, el tiempo (o momento) en que el paciente percibe cambios cutáneos como endurecimiento, tirantez o grosor [4].

El daño terminal a órgano blanco se define de la misma manera que en la base de datos de esclerodermia de Pittsburg [4].

1.- Crisis renal: Insuficiencia renal rápidamente progresiva con o sin hipertensión arterial maligna. Ésta puede acompañarse de anemia hemolítica microangiopática [14].

2.- Daño cardiovascular: Cardiomiopatía con disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (fracción de eyección \leq 45%) y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva. Aquí se excluyen la disminución de la fracción de eyección no sintomática y las alteraciones electrocardiográficas, ecocardiográficas o en el registro de Holter no graves y no relacionadas a la esclerosis sistémica [4].

3.- Daño pulmonar terminal: Fibrosis pulmonar documentada por radiografía de tórax o tomografía computada de tórax, junto con una capacidad vital forzada \leq 55% de lo establecido para edad y sexo [15, 16].

4.- Daño gastrointestinal: Síndrome de absorción intestinal deficiente o cuadros repetidos de pseudos-obstrucción intestinal o necesidad de nutrición parenteral. En estos no se considera a la diarrea sin desnutrición que responde a antibióticos, distensión post prandial, estenosis esofágica a menos que se asocien con una pérdida de 10% del peso corporal al momento de la evaluación [4].

5.- Daño terminal a piel: Calificación de la escala modificada de Rodnan > 40 [4, 17].

Procedimientos

Se revisaron todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de ES (limitada y difusa) que han sido evaluados en la clínica de esclerosis sistémica del Hospital General de México y del Centro Médico Nacional la Raza, se recolectaron datos demográficos, clínicos y de laboratorio.

Recolección de la Información

La información se obtuvo de la Clínica de esclerosis sistémica del Hospital General de México y Centro Médico Nacional La Raza. Estos servicios cuentan cada uno con aproximadamente 100 pacientes con esclerodermia (difusa y limitada) que se evalúan de forma sistemática. En cada visita se determina la escala de Rodnan modificada, se realizan periódicamente exámenes de laboratorio, así

como radiografías de tórax y/o tomografía computada de tórax de alta resolución y espirometría. Se seleccionaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica variedad difusa, que cumplieran con los criterios de selección. Con el fin de evitar una cohorte de supervivientes, sólo se incluyeron los que habían sido evaluados dentro de los dos primeros años desde el inicio de los síntomas de la enfermedad. Si a juicio del investigador que recabó la información era necesaria citar al paciente por algún dato faltante, se localizó al paciente y se evaluó nuevamente. En los casos necesarios se solicitaron estudios radiográficos, (teleradiografía de tórax), ecocardiograma, espirometría, evaluación por otra especialidad médica y estudios de laboratorio: creatinina sérica, depuración de creatinina y urea. Debido a que el daño terminal en órgano blanco es en la mayoría de los casos grave y por fuerza sintomático, no consideramos necesario que todos los pacientes fueran sometidos a todos los estudios de laboratorio y gabinete salvo que el clínico encargado de evaluar a los pacientes lo considerara necesario. En los casos de pacientes fallecidos, el mismo evaluador clínico revisó los expedientes y documentó la presencia de daño terminal en órgano blanco. Es importante aclarar que un mismo paciente puede tener daño terminal en 2 o más órganos blanco.

Análisis Estadístico

Las variables continuas se expresaron en medias, desviaciones estándar, medianas e intervalos. Las categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes y se determinaron los intervalos de confianza al 95% de las proporciones obtenidas de nuestra muestra. Se realizó una prueba de hipótesis con la prueba para una muestra para una proporción binomial, se tomó como significativo una $p < 0.05$ de dos colas.

Preceptos éticos a observar

Ninguno de los estudios propuestos está asociado a riesgos. La radiación a la que se exponen los pacientes para los estudios de rayos X es mínima y debido a la gravedad de los diagnósticos, está plenamente justificado. Todos los estudios son parte del protocolo que se lleva a cabo regularmente en la clínica de esclerosis sistémica.

Resultados

Se incluyeron 46 pacientes con esclerosis sistémica difusa, que cumplieron con los criterios de inclusión. Del total de pacientes 43 fueron mujeres (94%), con una edad media al inicio de la esclerosis sistémica de 36 ± 15.6 años, mediana 31, edad mínima 13 y máxima 68 años. El 54% de nuestra muestra tenía al menos 4 años de seguimiento desde el inicio de la ES. De los pacientes incluidos, 39 pacientes se reclutaron de la clínica de esclerosis sistémica del Hospital General de México y 7 de la clínica del Centro Médico Nacional La Raza. La media de seguimiento fue de 61.3 ± 38.2 meses, mediana 55.5, mínimo 7, máximo 210 meses. Todos cumplieron con el criterio mayor de clasificación de esclerosis sistémica. De los 3 criterios menores de clasificación para esclerosis sistémica, el 53% tenía fibrosis pulmonar, el 94% tenía infartos digitales, y esclerodactilia el 100%.

Cuadro 3

Criterio de clasificación	Presentación en porcentaje
Acroesclerosis	100%
Esclerodactilia	100%
Cicatrices en pulpejos	94%
Fibrosis pulmonar	53%

Todos los pacientes presentaron criterios para ser clasificados como esclerosis sistémica difusa, de estos el 87% tenía esclerodermia

proximal a codos, el 61% esclerodermia proximal a rodillas y el 78% esclerodermia en tronco.

Cuatro pacientes (0.09, IC 95%: 0.008 - 0.17) presentaron una crisis renal. Realizamos prueba de hipótesis de una muestra comparando nuestra población con lo informado por Steen: 0.09 vs. 0.19, $p < 0.0002$. En nuestra población, sólo una paciente presentó daño terminal cardiovascular (0.02, IC 95%: 0 - 0.062), al compararlo con lo informado previamente: 0.02 vs. 0.15, $P < 0.0002$. El daño terminal a piel sólo se presentó en un paciente (0.02, IC 95%: 0 - 0.06), que también es diferente al compararlo con lo anteriormente publicado: 0.02 vs. 0.24, $P < 0.0002$. En relación al daño pulmonar terminal, cinco pacientes lo presentaron (0.11, IC 95%: 0.019 - 0.20), y 3 pacientes presentaron daño terminal gastrointestinal, (0.06, IC 95%: 0.008 - 0.128) lo que no es diferente a lo reportado por Steen. Tres pacientes fallecieron (0.06), dos por complicaciones relacionadas a daño terminal gastrointestinal y una a crisis renal, el daño terminal en piel acompaña a estos en una paciente.

Cuadro 4

Comparación de características clínicas y demográficas

	Codina, n: 46	Steen, n: 953
Femenino (%)	94%	80%
Edad al inicio (años)	36 ± 15.6	NSR
Caucásicas	0%	94%
Evolución <2 A, la 1ra visita	100%	68%
Mortalidad	6%	5%

A= años NSP= no se reporta

· El tiempo promedio de evolución de la enfermedad en que presentaron el daño terminal orgánico fue de 2.8 años, con un mínimo de 1 año y un máximo de 4 años. La edad promedio de al momento de la presentación del daño terminal orgánico fue de 50.3 años, con un mínimo de 17 años y un máximo de 66 años.

Discusión

El principal hallazgo de nuestro estudio es que existe una diferencia significativa en la frecuencia de daño terminal en órgano blanco en nuestra población, al compararlos con lo informado por Steen.

La incidencia reportada de la esclerosis sistémica varía según la región geográfica, etnia, raza o factores ambientales a los que se ha expuesto la población estudiada. Los pacientes con esclerodermia difusa cursan frecuentemente con daño orgánico en etapas tempranas de la enfermedad, con tasas de sobrevida acumulada de 30% a 12 años [18, 19]. Los estudios de sobrevida en los primeros años de la enfermedad, reportan que la afección de corazón, pulmón y riñón están asociados a peor pronóstico [20].

Steen y col. reportaron una incidencia de 70 a 80% de daño terminal a órgano blanco en los primeros 4 años de evolución, sin embargo, nuestra población ha demostrado diferentes manifestaciones clínicas y diferente proporción de afección terminal en órgano blanco, lo que podría justificarse por los distintos genes involucrados en la etiología de la enfermedad [4,21].

Está definido que el gen que codifica para el factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (FCT $\beta 1$) tiene influencia en la presentación clínica de esta enfermedad, pues es un potente estímulo para el depósito y la reabsorción de matriz extracelular.

Se ha observado un incremento en la prevalencia de la expresión de ciertos alelos del HLA, esta evidencia indica que los factores genéticos determinan significativamente la producción de autoanticuerpos específicos en ES [21,22].

Débito a los criterios de inclusión y a la rareza de la enfermedad, sólo pudimos incluir 46 pacientes, por lo que el escaso número de pacientes incluidos es una de las limitantes de este estudio. Por este motivo, se calcularon los intervalos de confianza al 95% de nuestra muestra, y se informó únicamente de una diferencia estadísticamente significativa en aquellos resultados en los que los intervalos no rebasaron los porcentajes informados por Steen. Si bien es cierto que está aceptado que se puede hacer prueba de hipótesis con los intervalos de confianza de la población de referencia [23], en este trabajo preferimos no realizar este método ya que no es comparable una población con 953 pacientes contra una de 46 pacientes, ya que es obvio que la población de referencia tendrá intervalos de confianza mucho menores que la nuestra. Aun así, fue posible determinar que la frecuencia de daño renal, cardiovascular y cutáneo es menor a lo informado por Steen.

Nuestra población comparte algunas de las características asociadas a mal pronóstico, sin embargo, recientes publicaciones concluyen que en los diferentes reportes mundiales existe considerable heterogeneidad en relación a mortalidad y pronóstico, pero el compromiso orgánico y la presencia de antitopoisomerasa I, son importantes determinantes de mortalidad [24].

Los estudios publicados referentes a sobrevida, pronóstico, daño terminal en órgano blanco se han realizado en población anglosajona, blanca e incluso afroamericana, pero no existe ningún estudio controlado en población mestiza, como el presente. En este, se involucraron pacientes mexicanos con esclerosis sistémica difusa con una evolución mínima de 6 meses y el 54% de ellos con una

evolución mayor de 4 años, demostrándose diferencias significativa en el tipo de afección orgánica terminal, comparada con la base de datos de Pittsburg, coincidiendo estadísticamente solo con la afección pulmonar, órgano que presento daño terminal con mayor frecuencia en nuestra población, y no se asoció con mortalidad.

Con respecto a los otros sistemas estudiados, encontramos significancia estadística en todos. Lo que nos demuestra que hay diferencias clínicas de importancia al compararnos con otras poblaciones. Estos resultados apoyan lo reportado en la literatura que la influencia genética determina la prevalencia y las manifestaciones en los diferentes grupos étnicos [21, 22, 24].

Conclusiones

Conclusiones

La frecuencia de daño terminal por esclerodermia difusa es menor en nuestra población comparada con lo reportado en la población de Steen.

Los órganos afectados mas frecuentemente en forma terminal en nuestra población fueron: riñón, pulmón y gastrointestinal.

Bibliografía

1. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee: preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23:581.
2. Le Roy EC, Krieg T, Black C, Medsger TA Jr., Fleischmajer R, Rowell N, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis (editorial). *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205.
3. Medsger TA Jr. Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects. In Koopman WJ (editor) *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology 14th edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2002; 1590-1624.
4. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2437-2444.
5. Arnett FC, Howard RF, Tan F, Moulds JM, Bias WB, Durban E, et al. Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma . Association with an American HLA haplotype. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1362-70

6. Geirsson AJ, Steinsson K, Guthmundsson S, and Sigurthsson V. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 502-505
7. Revielle JD. Ethnicity and race and systemic sclerosis: how it affects susceptibility, severity, antibody genetics, and clinical manifestations. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5: 160-67
8. Hata R, Akai J, Ishikawana M, Shinkai H. Association of fundational microsatellites in the human type I collagen alpha2 chain (COLIA2) gene with systemic sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 36-40
9. Tan FK, Wang N, Kurwana M, Chakraborty R, Bona CA, Milewicz DM, et al. Association of fibrillin 1 single-nucleotide polymorphism haplotypes with systemic sclerosis in Choctaw and Japanese populations. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 893-901
10. Frank K-H, Fussel M, Conrad K et al: Differential distribution of HLA class II and tumor necrosis factor alleles (TNF 308.2, TNFa2 microsatellite) in anti-topoisomerase I responders among scleroderma patients with and without exposure to quartz/metal dust. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1306
11. Sanchez-Gerrero J, Colditz GA, Karlson EW et al: Silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases and symptoms. *N Engl J Med* 1995; 332: 1666

12. Steen V, Medsger TA Jr, Osial T Jr, Zeigles G, Shapiro A y Rodnan G. Factor predicting development of renal involment in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1984; 76: 779-786
13. Clements PJ. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders: clinical aspects. *Ballière's Clinical Rheumatology* 2000; 14: 1-16.
14. Steen VD, Medsger TA Jr. Long-term outcome of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 600-03.
15. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatism* 1994; 9: 1283-89.
16. Steen VD, Lanz JK, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Reumatism* 1994; 9: 1290-96
17. Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, Wigley FM. Inter and intra-obsserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan) in systemic sclerosis (SSc). *J Rheumatol* 1995; 22: 1281-1285.
18. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB et al: Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheumatism* 1997; 40: 734

19. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B Laing TJ, Schottenfeld D. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheumatism* 2003; 48: 2246-55

20. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, Michel BA, Predictor of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34: 403-413

21. Jiménez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 37-50

22. Crilly A, Hamiltom J, Clark CJ, Madhok R. Analysis of transforming growth factor β 1 gene polymorphisms in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 678-681

23.- Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. Third Edition. Capítulo siete, Hypotesis testing: one sample inference. PWS-Kent Publishing company, Boston, Massachussets, 1990. p. 186-247.

24. Ioannidis J, Vlachoyiannopoulos P, Haidich A, Medsger T, Lucas M, Michet C, Kuwana M, Yasouka H, Hoogen F, Boome L, Laar J, Verbeet N, Matuci-Cerinic M, Georgountzos A y Moutsopoulos H. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005; 118: 2-10

Anexos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Fecha: _____

Nombre del Paciente: _____

Edad: _____

Género: 0) Mujer

1) Hombre

Registro: _____

Marque el periodo desde el inicio de los síntomas de esclerodermia al momento del ingreso a la clínica de enfermedades del tejido conjuntivo:

3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses

Criterios de clasificación de esclerosis sistémica (ARA, 1980).

I.- Criterio Mayor:

Esclerosis cutánea proximal (acroesclerosis): 0) No 1) Si.

II.- Criterios Menores:

Esclerodactilia: 0) No 1) Si.

Cicatrices puntiformes en los pulpejos de los dedos: 0) No 1) Si.

Fibrosis pulmonar bibasal: 0) No 1) Si.

Se requiere un criterio mayor o la combinación de dos menores.

-Existe esclerodermia proximal a codos: 0) No 1) Si.

-Existe esclerodermia proximal a rodillas: 0) No 1) Si.

-Existe esclerodermia en tronco: 0) No 1) Si.

-El paciente esta: 0) Muerto 1) Vivo

-En caso de estar vivo, el paciente ha sido evaluado al menos durante los primeros 4 años desde el inicio de sus síntomas:

0) No

1) Si.

Defina si el paciente ha presentado alguna de estas manifestaciones durante el seguimiento:

1.- Crisis renal: Insuficiencia renal rápidamente progresiva con o sin hipertensión arterial maligna. Ésta puede acompañarse de anemia hemolítica microangiopática.

0) No 1) Sí

2.- Daño cardiovascular: Cardiomiopatía con disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (fracción de eyección $\leq 45\%$) y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Aquí se excluyen la disminución no sintomática de la fracción de eyección y las alteraciones electrocardiográficas, ecocardiográficas o en el registro de Holter no graves y no relacionadas a la esclerosis sistémica.

0) No 1) Sí

3.- Daño pulmonar terminal: Fibrosis pulmonar documentada por radiografía de tórax o tomografía computada de tórax, junto con una capacidad vital forzada $\leq 55\%$ del predicho para edad y sexo.

0) No 1) Sí

4.- Daño gastrointestinal: Síndrome de absorción intestinal deficiente o cuadros repetidos de pseudo obstrucción intestinal o necesidad de nutrición parenteral. En estos no se considera a la diarrea que responde a antibióticos sin desnutrición, distensión post prandial, estenosis esofágica a menos que se asocien con una pérdida de 10% del peso corporal al momento de la evaluación.

0) No 1) Sí

5.- Daño terminal a piel: Calificación de la escala modificada de Rodnan > 40

0) No 1) Sí

En caso de Muerte, alguna de las anteriores estuvo implicada como causa de la muerte

0) No 1) Sí.

En caso de ser necesario, solicite el examen indicado para confirmar el daño a órgano blanco:

(química sanguínea, teleradiografía de tórax, espirometría, ecocardiografía)

Ponga el número de la causa de muerte (puede haber más de una causa): _____

Ponga la calificación de la escala de Rodnan modificada: _____