



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

IMPLICACIÓN DE LAS ALTERACIONES
CAPILAROSCÓPICAS BASALES Y DE SEGUIMIENTO EN
EL PRONÓSTICO Y LA PROGRESIÓN DE LA
ESCLERODERMIA SISTÉMICA.

Tesis presentada para optar al grado de Doctor

Doctorando:

Serafín Alonso Vila

Directores

Dra. Carmen Pilar Simeón Aznar

Dr. Albert Selva O'Callaghan

Dr. Alfredo Guillén del Castillo

Tutor

Dr. Albert Selva O'Callaghan



Universitat Autònoma
de Barcelona

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de Doctorat en Medicina, Departament de Medicina

Barcelona, 2022

Non hai fronteiras.

AGRADECIMIENTOS

Siempre cuesta agradecer lo suficiente a las personas que te rodean, a todos aquellos que hacen la vida más agradable y, sobre todo, a los que te ayudan desinteresadamente.

Tengo mucho que agradecer al Dr. Fonollosa por haber empezado con la capilaroscopia en nuestro hospital, sin esa iniciativa, nada de esto sería posible. También a mis directores de tesis, los Dres. Simeón, Selva y Guillén, por toda su paciencia en mi pachorra y posteriormente en mi apuro para poder llegar a tiempo. Sin su ayuda, este trabajo sería imposible. Además ellos me han enseñado cómo poder llegar a divertirme haciendo las búsquedas bibliográficas, a pesar de que en ocasiones eso les haya supuesto un reto. Os estaré agradecido por y para siempre, ya que esto no existiría sin vosotros.

Agradezco su apoyo a toda mi familia, y con familia incluyo a aquellos que me olvidaría de nombrar, porque familia es la que se hace en la vida, no solo la que tienes cuando naces. Incluyo a Maria Luz, a Jose Manuel, a Xose Manuel, a Rubén, a Mariña y toda la gente que les rodea. Sin vuestra modulación a lo largo de la vida, yo no sería quien soy ahora. Incluyo aquí también a aquellos que me han acompañado siempre, independientemente de donde estuviese yo: a Ni, a Patri y Lean, a Rober y su familia, a Rita, a Patu y Viz, a Mar R. y a las Berasateguis al completo, sin vosotros nada hubiese sido lo mismo. No me olvido del clan viajero (y por muchos más): Ainhoa y Virginia, principalmente y a Monse en cuando se le da por añadirse.

Tengo que hacer mención especial a Alf, ese gran ser de luz que me acompaña a diario y me aguanta prácticamente cualquier cosa. Gracias por estar ahí, por ser parte de mi vida y por hacerme mejor persona.

Es necesario que aquí esté Tere, que aunque estemos lejos de distancia siempre hemos estado muy cerca de pensamiento y siempre nos tenemos el uno al otro. Y por extensión también tienen que estar Rafa y Rafalucho (mi mejor ahijado), ya que me siento uno más de vuestra familia.

Importante es que nombre también a mis compañeros de trabajo actuales: Elena S, Elena SR, Irene, Montse, Sandra G, Vero, Lucía, Marta y a la jefa, Susana. Gracias por escucharme a pesar de cómo digo las cosas en muchas ocasiones y gracias por haberme acogido tan felizmente en el servicio.

Y aunque pueda parecer raro, tengo que agradecer a toda África, si, el continente, por haberme cambiado la vida y la visión de las cosas en tantos aspectos. Si no te hubiese vivido, nada sería como es actualmente.



ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ACA: anticuerpos anti-centrómero
ACR: American College of Rheumatism
AD: aurícula derecha
ANA: anticuerpos anti-nucleares
Anti-topo I: anticuerpos anti-topoisomerasa I
Anti-U1-RNP: anticuerpos anti-U1 ribonucleoproteína
AR: Artritis Reumatoide
ARE: antagonista del receptor de endotelina
CCD: cateterización del corazón derecho
CCI: coeficiente de correlación intraclase
CRE: crisis renal esclerodérmica
CP: capilaroscopia periungueal
CTGF: Factor de Crecimiento de Tejido Conectivo
DD: disfunción diastólica
DLCO: capacidad de difusión pulmomar del monóxido de carbono
ES: esclerodermia
EScd: esclerodermia cutánea difusa
EScl: esclerodermia cutánea limitada
ESl: esclerodermia limitada
ESss: esclerodermia *sine scleroderma*
ECG: electrocardiograma
EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo
ENA: anticuerpos contra antígenos del núcleo extraíble
EPI: enfermedad pulmonar intersticial
ETC: enfermedad del tejido conectivo
EULAR: European League Against Rheumatism
EUSTAR: European Scleroderma Trials and Research Group
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FR: fenómeno de Raynaud
FRCV: factores de riesgo cardiovascular
FRP: fenómeno de Raynaud primario
FVC: capacidad vital forzada
FvW: factor de von Willebrand
GAVE: ectasia vascular antral gástrica
GI: gastro-intestinal

HAP: hipertensión arterial pulmonar
HP: hipertensión pulmonar
HR: Hazard Ratio o cociente de riesgos instantáneos
HTA: hipertensión arterial
HVH: hospital Vall d'Hebron
IAM: infarto agudo de miocardio
IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IFI: inmunofluorescencia indirecta
IFN-x: interferon y tipo
IL-x: interleuquina y tipo
iPDE-5: inhibidor de fosfodiesterasa 5
LES: Lupus Eritematoso Sistémico
MEC: matriz extracelular
MMF: micofenolato mofetilo
mRSS: Rodnan Skin Score modificado
NINE: neumonía intersticial no específica
NIU: neumonía intersticial usual
NT-ProBNP: pro-peptido natriurético N-terminal tipo-B
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds Ratio o Razón de productos cruzados
PA: presión arterial.
PAP: presión arterial pulmonar
PAPs: presión arterial pulmonar sistólica
PAS: presión arterial sistólica
PCP: presión capilar pulmonar
PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PF4: factor plaquetario 4
PFR: pruebas de función respiratoria
preES: preesclerodermia
RESCLE: registro español de esclerodermia
RGE: reflujo gastro-esofágico
RR: Riesgo Relativo o Razón de Riesgos
RVP: resistencia vascular pulmonar
SIBO: sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado
SIR: tasa de incidencia normalizada
SMR: razón de mortalidad estandarizada
TCAR: tomografía computarizada de alta resolución

TGF β : factor de crecimiento transformante- β

TLR: receptores Toll-Like

UD: úlceras digitales

UW: unidades Wood

VCP: videocapilaroscopia periungueal

VD: ventrículo derecho

VEFG: factor de crecimiento vascular endotelial

VI: ventrículo izquierdo.

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea (insuficiencia tricuspídea)

VSG: velocidad de sedimentación globular

SUMARIO

RESUMEN	15
Resumen	17
Abstract	19
I. INTRODUCCIÓN	22
I.1 Esclerodermia	24
1.1.1. Breve historia y definición	24
1.1.2. Epidemiología	24
1.1.3. Fisiopatología.....	25
1.1.4. Criterios Clasificatorios y diagnóstico.....	26
1.1.5. Manifestaciones clínicas.	28
1.1.5.1. Afección vascular periférica	28
1.1.5.2. Afección cutánea	29
1.1.5.3. Afección músculo-esquelética	30
1.1.5.4. Afección digestiva.....	30
1.1.5.5. Afección cardiaca y vascular	30
1.1.5.6. Afección renal	31
1.1.5.7. Afección pulmonar.....	31
1.1.5.7.1. Hipertensión pulmonar	32
1.1.5.7.2. Enfermedad Pulmonar Intersticial.....	33
1.1.6. Autoanticuerpos	35
1.1.6.1. Anticuerpos anti-centrómero (ACA).....	35
1.1.6.2. Anticuerpos anti-topoisomerasa I (anti-topo I/anti-Scl70)	35
1.1.6.3. Anticuerpos anti-RNA polimerasa III (RNAPIII, RPI I/RPI55 o POL3)	36
1.1.7. Pronóstico y estratificación de riesgo	36
1.1.7.1. Estratificación de riesgo	37
1.1.8. Tratamiento	37
I.2. Capilaroscopia	40
1.2.1. Introducción.....	40
1.2.2. Indicaciones.....	40
1.2.3. Dispositivos.....	41
1.2.4. Técnica capilaroscópica básica:	41
1.2.4.1. Capilaroscopia normal	43
1.2.5. Métodos de valoración capilaroscópica	43
1.2.5.1. Métodos cualitativos.	43
1.2.5.2. Métodos semicuantitativos.	44
1.2.5.3. Métodos cuantitativos.....	44
1.2.6. Valor diagnóstico de la capilaroscopia.....	45
1.2.6.1. Fenómeno de Raynaud.....	45
1.2.6.2. Diagnóstico de la ES	45
1.2.6.3. Asociaciones de la capilaroscopia con manifestaciones clínicas.....	46

Sumario

1.2.6.3.1. Asociación con manifestaciones vasculares.....	46
1.2.6.3.2. Asociación con los subtipos cutáneos e induración cutánea	46
1.2.6.3.3. Asociación con la afección pulmonar	46
1.2.6.3.4. Asociación con afección cardíaca	47
1.2.7. Valor pronóstico de la capilaroscopia	47
2. HIPÓTESIS	50
2.1. Justificación	52
3. OBJETIVOS.....	53
3.1. Objetivo principal	55
3.2. Objetivos secundarios	55
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	56
4.1. Pacientes	58
4.1.1. Manifestaciones clínicas.....	58
4.1.1.1. Afección cutánea.....	58
4.1.1.2. Afección vascular	58
4.1.1.3. Afección renal.....	58
4.1.1.4. Afección pulmonar	60
4.1.1.5. Afección Cardíaca.....	60
4.1.1.6. Afección osteomuscular.....	60
4.1.1.7. Afección Gastrointestinal	60
4.1.1.8. Síndromes de solapamiento	60
4.1.2. Parámetros analíticos.....	60
4.1.3. Pruebas de función respiratoria	59
4.1.4. Ecocardiografía.....	60
4.2. Metodología del estudio videocapilaroscópico	60
4.3. Progresión de la esclerodermia durante la evolución.....	62
4.4. Análisis estadístico	63
5.RESULTADOS	65
5.1. Características clínico-epidemiológicas y capilaroscópicas de la cohorte de pacientes ES	67
5.1.1. Hallazgos de la VCP basal.....	69
5.1.2. Concordancia inter e intraobservador	70
5.1.3. Tratamiento basal.....	71
5.1.4. Análisis de la VCP basal por grupos terapéuticos basales	72
5.2. ESTUDIO I:	75
Análisis de la VCP basal dependiendo de la afección pulmonar	75
5.2.1. Análisis de regresión lineal múltiple para identificar factores asociados a los parámetros funcionales respiratorios.....	78

5.2.1.1. Valoración de la VCP cualitativa como factor determinante.....	78
5.2.1.2. Valoración de la VCP cuantitativa como factor determinante.....	80
5.3. ESTUDIO II:	80
Análisis de la VCP basal en relación con la progresión de la esclerodermia	80
5.3.1. Análisis univariante y multivariante para identificar factores independientes de progresión	82
5.3.1.1. Progresión global de la enfermedad	82
5.3.1.2. Predicción de nuevas úlceras digitales	83
5.3.1.3. Progresión de la EPI	84
5.3.1.4. Progresión pulmonar según la variable combinada	84
5.3.1.5. Mortalidad.....	85
5.4. ESTUDIO III:	92
Análisis de los hallazgos capilaroscópicos evolutivos.....	92
5.4.1. Características de los pacientes según la realización de la VCP de seguimiento	92
5.4.2. Características de la cohorte con VCP de seguimiento.....	96
5.4.2.1. Hallazgos en la VCP de seguimiento.	96
5.4.2.2. Análisis de progresión de la esclerodermia en relación a los cambios en la VCP de seguimiento.....	96
5.4.3. Análisis univariante y multivariante de los candidatos a predictores de progresión según los resultados de la VCP de seguimiento.....	102
5.4.3.1. Progresión global de la esclerodermia	102
5.4.3.2. Predicción de nuevas UD.....	103
5.4.3.3. Progresión de la EPI	104
5.4.3.4. Progresión pulmonar según la variable combinada	104
5.4.3.5. Mortalidad.....	105
6. DISCUSIÓN.....	111
6.1. Estudio basal	113
6.1.1. Concordancia inter e intraobservador	114
6.1.2. Análisis de la VCP basal por grupos terapéuticos basales.	114
6.1.2.1. Corticoides e inmunosupresores.....	114
6.1.2.2. Vasodilatadores	115
6.2. ESTUDIO I:	117
Análisis de la VCP basal dependiendo de la afección pulmonar	117
6.2.1. Asociación entre parámetros VCP cualitativa y parámetros de PFR y ecocardiografía...	117
6.2.2. Análisis de regresión lineal múltiple para identificar factores asociados a los parámetros funcionales respiratorios.....	119
6.3. ESTUDIO II:	122
Análisis de la VCP basal en relación con la progresión de la esclerodermia	122
6.3.1. Análisis univariante y multivariante para identificar factores independientes de progresión	123
6.4. ESTUDIO III:	129
Análisis de los hallazgos capilaroscópicos evolutivos.....	129
6.4.1. Características de la cohorte con VCP de seguimiento	130

Sumario

6.4.2. Análisis univariante y multivariante para identificar factores independientes de progresión en las VCP evolutivas.....	131
6.5. Limitaciones y fortalezas del estudio.....	137
7. CONCLUSIONES.....	139
8. LÍNEAS DE FUTURO.....	141
9. BIBLIOGRAFÍA.....	143
10. ANEXO CLÍNICO	161

RESUMEN

RESUMEN

La esclerodermia (ES) es una enfermedad multisistémica caracterizada por la presencia de síntomas clínicos cutáneos y viscerales relacionados con la vasculopatía, la autoinmunidad y la fibrosis. La videocapilaroscopia (VCP) es una técnica sencilla, barata y reproducible que permite la observación de los capilares, principalmente en el lecho periungueal. En la ES existe una mayor correlación entre los cambios en la VCP y las diferentes afecciones sistémicas, sin embargo, son escasos los estudios longitudinales para definir el papel pronóstico de la VCP. El objetivo de nuestro trabajo fue buscar, mediante tres estudios, la correlación entre los datos de la VCP basal con las alteraciones clínicas iniciales así como con la progresión de la enfermedad, y posterior observación de los cambios evolutivos en la VCP en relación a la evolución de la patología. Se estudió una cohorte del Hospital Vall d'Hebron (HVH) de 134 pacientes a la que se le realizó una VCP cuantitativa y cualitativa al diagnóstico, junto con una ecocardiografía y pruebas de función respiratoria (PFR), con una mediana de seguimiento de 4 años, repitiendo dicha técnica a lo largo de la evolución en 96 de ellos. Los resultados del primer estudio en relación a la VCP basal mostraron que los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) presentaban menor densidad capilar, más número de neoangiogénesis y mayor frecuencia de patrón tardío de Cutolo; los pacientes con hipertensión pulmonar (HAP) más número de neoangiogénesis, y el patrón tardío se correlacionó con peores valores en la PFR basal (tanto FVC como DLCO). Además el número de neoangiogénesis basal y el patrón tardío se asociaron de forma independiente a menores valores de FVC y el número de megacapilares a una menor DLCO. En el segundo estudio, de progresión de la enfermedad en relación al patrón de VCP basal, el patrón tardío se asoció a mayor riesgo de progresión global de la enfermedad, aparición de nuevas úlceras digitales (UD), a progresión pulmonar valorada de forma combinada (variable que incluye el primero de los siguientes desenlaces: nueva EPI, nueva HAP, disminución relativa de la FVC >10%, necesidad de oxigenoterapia domiciliaria, trasplante pulmonar o muerte) y muerte. La neoangiogénesis basal fue factor de riesgo de progresión global de la enfermedad, así como de progresión pulmonar según la variable combinada y muerte. La densidad capilar basal era un factor protector de progresión global de la enfermedad, de aparición de nuevas UD, de la variable combinada de progresión pulmonar y de muerte. La neoangiogénesis basal fue el único factor capilaroscópico de riesgo independiente de muerte. Finalmente, el estudio de la VCP evolutiva mostró que la aparición o empeoramiento de neoangiogénesis era un factor de riesgo de progresión global y de afección pulmonar y la aparición o empeoramiento de la pérdida capilar o de neoangiogénesis se identificaron como factores de riesgo independiente de progresión

Sumario

global. Por ello podemos concluir que la VCP al inicio de la enfermedad es una técnica útil en el valor pronóstico de algunas complicaciones de la ES incluida la muerte, y los cambios de la VCP durante el seguimiento aportan valor pronóstico respecto de la afección pulmonar y la progresión global de la enfermedad.

ABSTRACT

Systemic sclerosis (SSc) is a multisystemic disease characterized by the presence of cutaneous and visceral clinical symptoms related to vasculopathy, autoimmunity, and fibrosis. Nailfold videocapillaroscopy (NVC) is a simple, cheap and reproducible technique which permits the observation of capillaries in the nailfold. SSc has a great correlation between nailfold changes and the different systemic affections, however, there are few longitudinal studies to define the prognostic role of NVC. The aim of our three studies was to search for the relation between baseline NVC data and the initial clinical alterations and, also, with disease progression; as well as to observe the evolutionary changes in NCV and its relationship with the evolution of this pathology. A total of 134 patients from Hospital Vall d'Hebron (HVH) cohort underwent quantitative and qualitative NCV at disease diagnosis, along with echocardiography and respiratory function tests (PFT), with a median follow-up of 4 years, repeating this technique throughout disease evolution in 96 of them. Results from the first study showed that baseline NVC identified that patients with interstitial lung disease (ILD) had lower capillary density, a higher number of neoangiogenesis, and a higher frequency of late Cutolo pattern; patients with pulmonary hypertension (PAH) had increased neoangiogenesis, and the late pattern correlated with worse values at baseline PFTs (both FVC and DLCO values). Moreover, the number of basal neoangiogenesis and the late pattern were independently associated with lower FVC values and the number of megacapillaries with lower DLCO values. The second study, related to disease progression in relation to the baseline NCV pattern, showed that the late pattern was associated with greater risk of overall disease progression, new episodes of digital ulcers (DU), pulmonary progression assessed with a combined variable (that includes the first of the following events: new ILD, new PAH, relative drop on FVC > 10%, need for home oxygen therapy lung transplantation, or death) and death. Baseline neoangiogenesis was a risk factor for overall disease progression throughout follow-up, as well as for pulmonary progression according to the combined variable and death. Baseline capillary density was a protective factor for global progression of the disease, new episodes of DUs, pulmonary progression according to the combined variable and death. Baseline neoangiogenesis was the only capillaroscopic independent risk factor for death during follow-up. Finally, regarding the evolutionary NCV, it was shown that the new-onset or worsening of neoangiogenesis in the NCV was a risk factor for global progression and for pulmonary disease and, both the new-onset or worsening of capillary loss or neoangiogenesis, were identified as independent risk factors for global progression. Therefore, we can conclude that NCV performed at baseline is a useful technique for the

Sumario

prognostic value of some complications of SSc, including death, and NVC changes during follow-up, apport prognostic value regarding lung involvement and global disease progression.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ESCLERODERMIA

2.1.1.1. Breve historia y definición

El término esclerodermia, de las palabras griegas 'scleros' y 'derma', significa piel engrosada y endurecida. Ya Hipócrates y Galeno describieron casos compatibles con ella (1), sin embargo el primer informe convincente fue descrito en 1753 por Carlo Curzio, quien describió a una paciente de 17 años que tenía "tensión y dureza extensas en todo el cuerpo" (2). A mediados del siglo XIX, la esclerodermia se estableció como una entidad clínica y recibió su nombre actual por el médico francés Gintrac (1). Hasta mediados del siglo XX no se descubrió la afección de órganos internos.

La Esclerosis Sistémica o Esclerodermia (ES) es una enfermedad inmunomediada compleja multisistémica del tejido conectivo, con afección multiorgánica heterogénea (3, 4) caracterizada por fibrosis de la piel, órganos internos y vasculopatía (5). Se caracteriza por un depósito excesivo de colágeno, presencia de autoinmunidad y vasculopatía (6).

La mayoría de los pacientes presentan esclerosis cutánea de diferente extensión. Existen grandes diferencias en la prevalencia de afección de órganos internos, aunque casi todos suelen presentar fenómeno de Raynaud (FR), siendo variable la proporción de úlceras digitales (UD), dismotilidad esofágica/gastrointestinal, y diferentes grados de afección pulmonar (hipertensión arterial pulmonar (HAP), enfermedad pulmonar intersticial (EPI)) (4, 7)

2.1.1.2. Epidemiología

Es una entidad rara, incluida dentro de las enfermedades huérfanas (5), por lo que es difícil obtener datos fiables de incidencia. La incidencia estimada varía desde los 1.3 a 23 casos por millón de habitantes por año (8) hasta los 8 a 56 casos por millón de habitantes por año, con una prevalencia de la enfermedad que es muy variable entre grupos raciales y étnicos, pero que se estima entre 31 y 348 casos por millón de habitantes (4). La incidencia es mayor en mujeres que hombres 3:1 (con una variabilidad de 1 a 14:1 según estudios) (9), con mayor diferencia en grupos de edad más jóvenes (7:1) que en mayores de 50 años (2:1) (10). El diagnóstico se suele realizar en la quinta década de la vida, con un diagnóstico más precoz en pacientes de raza negra (8).

Como en otras conectivopatías, la etnicidad juega un papel importante (11). Es más frecuente en afroamericanos, algunos nativos americanos (Choctaw), australianos (no nativos) y japoneses, teniendo además mayor frecuencia del subtipo difuso (8).

Existe una susceptibilidad genética para la ES, confirmado por estudios en gemelos (12), cuya identificación es importante ya que muchos de ellos son compartidos por otras enfermedades autoinmunes o inmunoinflamatorias, sin embargo, dada su baja frecuencia, se consideran otros factores tanto ambientales como epigenéticos (5): se han investigado un alto número de sustancias externas, hallando la mayor evidencia de asociación con sílice, disolventes orgánicos y metales pesados y se han propuesto como posibles desencadenantes infecciones víricas y bacterianas, sin embargo dicha correlación no está bien establecida (13). Por ello se llevó a cabo el estudio GWAS (14), un metanálisis en 26679 sujetos que identificaron 27 señales independientes, incluyendo señales específicas de ES, asociadas a todo el genoma, incluyendo 13 nuevos loci de riesgo. Estos resultados apuntan a los caminos moleculares potencialmente implicados en la vasculopatía y la fibrosis, dos aspectos principales en la ES.

La mortalidad es la mayor de todas las enfermedades del tejido conectivo (4). Diferentes revisiones muestran una ratio de mortalidad estandarizada de 2.3 - 3.5 con una supervivencia acumulada desde el diagnóstico del 75% a 5 años y 62.5% a 10 años (15), siendo las patologías pulmonares (EPI y HAP) las mayores causas de muerte (8, 15).

2.1.1.3. Fisiopatología

Una de las características de la ES es la interrelación entre daño vascular, inflamación y reparación del tejido conectivo. Inicialmente se postularon modelos lineales fisiopatológicos en los que eventos inmunes/inflamatorios conllevaban una lesión vascular y ésta a fibrosis y cicatrización (3), sin embargo en la realidad existe una interrelación en los 3 niveles de la unidad patogénica. Los hallazgos histopatológicos consisten en (13):

- Lesiones vasculares y funcionales vasculares asociadas con daño endotelial progresivo, reducción en el número de capilares, engrosamiento de las paredes arteriales y vasculopatía obstructiva.
- Infiltración perivascular y tisular de células inflamatorias mononucleares en los estadios precoces de ES, objetivándose importante infiltración de células CD4+ con sobreexpresión de moléculas de adhesión en vasos e intersticio.
- Síntesis aumentada y depósito excesivo de matriz extracelular, provocando fibrosis de los órganos internos durante el curso de la ES.

Una mejor explicación del proceso podría ser una reparación disfuncional o no regulada del tejido conectivo en relación a una lesión (5).

La activación fibroblástica y la fibrosis que subyace en la esclerosis sistémica son inducidas por lesión vascular y activación endotelial, lo que lleva a una reacción inflamatoria descontrolada, dividida en tres pasos: 1) la respuesta vascular a la lesión consiste en la activación endotelial; producción de endotelina 1 y quimoquinas; aumento de la expresión de moléculas de adhesión y activación plaquetaria; 2) en respuesta a las quimoquinas y a los receptores de adhesión, se reclutan varios tipos de células inflamatorias. Las células linfáticas T-Helper tipo 2 (TH₂) activadas secretan factor de crecimiento transformante-β (TGFβ) e interleukina (IL)-13; las células B producen autoanticuerpos e IL-6; los macrófagos liberan el TGFβ y las células dendríticas secretan interferón-α (IFNα) y factor plaquetario 4 (PF4); 3) los fibroblastos residentes, activados por esta combinación de citoquinas, generan especies reactivas de oxígeno y se diferencian en miofibroblastos, que son responsables de la producción excesiva de matriz extracelular (MEC). La activación del receptor Toll-like 4 (TLR4) en las células inmunitarias y los miofibroblastos por parte de la MEC, exacerba aún más esta reacción (Figura 1) (11).

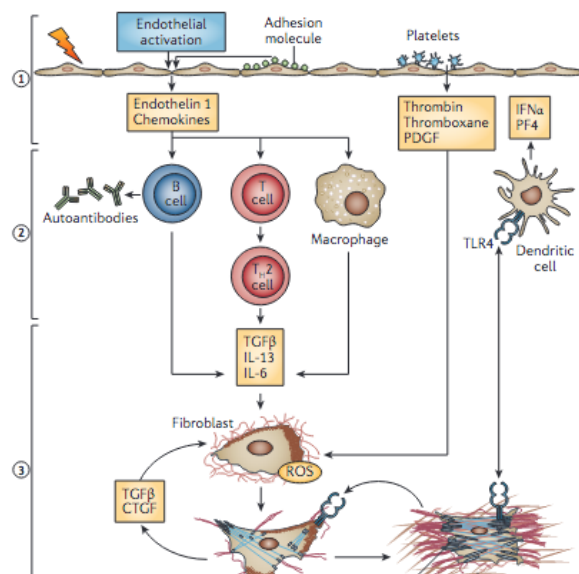


Figura 1. Extraída de Allanore, et al. Systemic Sclerosis. Nat Rev Dis Primers 2015; CTGF: factor de crecimiento de tejido conectivo; PDGF factor de crecimiento derivado de plaquetas

2.1.1.4. Criterios Clasificatorios y diagnóstico

Dado que la ES es una enfermedad heterogénea con una presentación muy variable y no existe una prueba de laboratorio para su diagnóstico concreto, es necesario clasificar a los pacientes de la forma más precisa posible (16). Para ello se usan los criterios de clasificación: no son criterios diagnósticos y permiten incluir pacientes con una entidad similar en estudios clínicos, pero además se usan en la clínica para clasificar pacientes (17).

Los primeros criterios preliminares de clasificación de ES surgieron en 1980 por la American College of Rheumatism (ACR) (18), que tenían por objetivo establecer los criterios de la enfermedad definida por el menor número de variables, identificando un criterio mayor y 2 criterios menores, de los 3 registrados (Tabla 1, Anexo clínico).

Dada su baja sensibilidad, que dejaba fuera a numerosos pacientes diagnosticados de ES (19), en 1988 Le Roy, et al. propusieron una nueva clasificación según las

características clínicas, segregando a los pacientes según la extensión de la esclerosis cutánea, y definieron las diferentes afecciones relacionadas con la misma, estableciendo así la distinción entre Esclerodermia cutánea difusa (EScd), con esclerosis cutánea tanto proximal como distal a codos y rodillas que se caracterizaba por una mayor afección visceral así como más rápida evolución, y Esclerodermia limitada (ESI), con afección cutánea acral (antebrazos, manos, pies o cara) o incluso ausente y que presentaban enfermedad menos grave (Tabla 2, Anexo clínico).

En 1996 Denton, *et al.* incluyeron el concepto de preesclerodermia (preES) (20), definido por pacientes con FR y/o alteraciones capilaroscópicas y/o anticuerpos específicos de ES, por lo que en 2001 Leroy y Medsger reformularon los criterios de 1988 para incluir pacientes con ES inicial o riesgo de desarrollar ES, añadiendo a su clasificación de 1998 el subtipo ES limitada o preesclerodermia (19) (Tabla 3, Anexo clínico). Koenig, *et al.* (21) validaron la definición de preES valorando 586 pacientes referidos por FR. Observaron que los pacientes con alteraciones en la capilaroscopia sugestivas de ES presentaban un riesgo 5 veces superior de presentar ES definida y si además presentaban anticuerpos específicos de ES, el riesgo era 60 veces mayor (23-26). Ante ello en 2011 la European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trial and Research (EUSTAR), propuso los criterios de Very Early ES para un diagnóstico precoz de ES (VEDOSS). En una primera fase se consideraron 3 manifestaciones: FR, esclerodactilia y anticuerpos anti-nucleares (ANA). En una segunda fase se aconseja realizar capilaroscopia y determinación de anticuerpos específicos de ES. Si presentan alteraciones capilaroscópicas sugestivas de ES o anticuerpos específicos, son diagnosticados de preES y deben realizarse exploraciones para descartar afección visceral incipiente (manometría esofágica, tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), pruebas de función respiratoria (PFR)). Si presentaban alteraciones en algunas de las exploraciones, tales como esfínter esofágico inferior hipotenso, disminución de la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), disfunción diastólica (DD) del ventrículo izquierdo (VI), se consideraba que los pacientes tenían ya una ES inicial (22, 23). En el 2013, se publicaron los actuales criterios de clasificación de ES definidos por ACR/EULAR (Tabla 4, Anexo clínico). Los pacientes con preES no debían de cumplir los criterios, sin embargo alguno de los pacientes catalogados de preES los cumplían por lo que fue necesario reclasificar las fases iniciales de ES definiendo dos subtipos: preES, que no cumplían los criterios de ACR/EULAR y ES inicial, que pueden cumplir los criterios o presentar afección visceral incipiente. Con la cohorte del Registro Español de Esclerodermia (RESCLE) se realizó un estudio para estimar el riesgo de progresión a ES definida y los factores de riesgo asociados a progresión de los 2 subtipos, los cuales fueron definidos de la siguiente

manera: i) ES inicial o temprana, en la que los pacientes presentan alteraciones incipientes (pero sin afección visceral establecida) o manifestaciones cutáneas típicas (como UD y telangiectasias) y que pueden cumplir los criterios ACR/EULAR y ii) preES o ES muy temprana, definida por FR como síntoma centinela y que presenta autoanticuerpos específicos o alteraciones capilaroscópicas consistentes con ES, no cumpliendo este grupo los criterios de ACR/EULAR. Para clasificar los 2 subtipos se deben realizar PFR, TCAR, ecocardiografía-doppler y manometría esofágica (23-25).

En cuanto a la validación de los criterios ACR/EULAR, en el 2015 un estudio realizado con la cohorte RESCLE (26) confirmó la utilidad de estos criterios ya que conseguía clasificar el 87.5% de los pacientes como ES frente al 63.5% que identificaban los criterios ACR y presentaba una mayor sensibilidad, especialmente en los subtipos cutáneo limitado (EScl), *sine scleroderma* (ESss) y preES.

2.1.1.5. Manifestaciones clínicas.

La ES es una enfermedad multisistémica caracterizada clínicamente por presentar FR, esclerosis cutánea y diferentes afecciones a nivel orgánico (27). Sin embargo existe una gran variabilidad en cuanto a la presentación de la enfermedad. Por este motivo la Dra. Steen consideró que la ES tenía “múltiples caras” (28, 29). Además la forma de presentación al diagnóstico es un factor independiente de mortalidad (15).

1.1.1.1. Afección vascular periférica

- Fenómeno de Raynaud: descrito en 1862 por Maurice Raynaud (30), consiste en episodios de palidez o cianosis de los dedos u otras partes acras limitados e inducidos por frío o situaciones de estrés, que puede ir seguida por una fase de eritema como resultado de una hiperemia reactiva. Refleja un funcionamiento anormal de los vasos implicados en la regulación térmica, siendo además un predictor del desarrollo de ES (22, 31, 32). Es la principal forma de presentación (entre un 90% y un 98% de los pacientes con ES (33)), y suele preceder a otros síntomas, lo que sugiere que la vasculopatía periférica es un proceso inicial de la enfermedad (34). El presentar FR como primer síntoma es un factor de buen pronóstico asociado a una mayor supervivencia (35).
- Úlceras digitales (UD): son lesiones isquémicas con pérdida de la epitelización y de los tejidos subcutáneos en profundidad (31, 34, 36). La prevalencia varía entre un 10% y un 54% (7), apareciendo en un 30% de los pacientes afectados de ES cada año. Se asocian con otras manifestaciones vasculares periféricas y con la EPI (37). La localización típica de las lesiones es en los pulpejos de los dedos, pero también

pueden presentarse en la cara dorsal de los dedos sobre las articulaciones interfalángicas o alrededor del lecho ungueal (31). Causan dolor y afectan tanto a la calidad de vida del paciente como a su capacidad funcional, llegando a provocar discapacidad por pérdida tisular (37, 38).

- Calcinosis: se define como la presencia de depósitos de cristales de hidroxapatita en tejidos blandos, en dedos o alrededor de zonas de trauma como codos, rodillas, pies y nalgas (29). Son nódulos o pápulas blanquecinas subcutáneas que pueden provocar dolor y pueden asociar episodios recurrentes de inflamación o infección, provocando importante impotencia funcional (39-41). Ocurre hasta en un 25% de los pacientes y pueden deberse a una alteración microvascular (11).
- Acroosteólisis: secundaria a isquemia ósea, provoca pérdida de hueso que lleva a deformidad del dedo con pérdida de su longitud y dedos en palillo de tambor, hallándose en el 8.9% de pacientes con ES, sobre todo en enfermedad grave (31, 37). Ha sido descrita también en pies, costillas y mandíbula (42).
- Telangiectasias: manifestación cutánea habitual en ES de predominio en dedos, cara y labios (aunque puede haber formaciones similares gástricas y en tracto intestinal (34)), debidas a la dilatación de las vénulas postcapilares localizadas en la dermis papilar y reticular superficial, pudiendo aparecer en cualquier estadio de la enfermedad. Son un marcador clínico de enfermedad microvascular (29).

1.1.1.2. Afección cutánea

El signo principal de la ES y más obvio para su diagnóstico es el engrosamiento e induración cutánea o esclerosis (43). Es el resultado de la fibrosis a nivel histológico con aumento de colágeno, pérdida de vasos y de glándulas sebáceas (44), produciéndose una atrofia epidérmica, anhidrosis y alopecia. Se inicia en las manos en forma de edema y progresa a la induración cutánea. Provoca adherencia a las estructuras inferiores y limitación del movimiento (29).

La afección cutánea ha sido el elemento crítico para subclasificar la ES en sus diferentes subtipos (43), en las que la diferencia principal radica en la extensión de la esclerosis. En la subtipo cutáneo limitado (EScl) la esclerosis cutánea es distal a codos y rodillas y puede afectar la cara (29). En la ES difusa (EScd) la extensión se inicia distalmente y se hace proximal a codos y rodillas, pudiendo afectar a todo el tronco, con una rápida progresión, empeoramiento de la induración durante 1 a 3 años desde el inicio de la misma y posterior mejoría con recuperación inversa a la instauración, persistiendo, no obstante, las contracturas articulares (19, 29) (Tabla 5, Anexo clínico).

Para la valoración de la esclerosis cutánea, sobre todo en el subtipo difusa, se utiliza la escala de Rodnan modificada (mRSS), que permite una cuantificación de la

induración (45). Es un método semicuantitativo validado (46). que asigna una puntuación entre 0 y 3, (0: no engrosamiento, 1: engrosamiento leve, no se forman arrugas finas al pellizcar, 2: engrosamiento moderado y 3: engrosamiento grave, imposible de pellizcar) al grosor de la piel a la palpación en 17 regiones diferentes de la superficie corporal, obteniéndose una puntuación final entre 0 y 51.

1.1.1.3. Afección músculo-esquelética

La afección músculo-esquelética tiene una prevalencia de entre el 24% y el 97% y puede afectar a cualquier localización (5).

Se divide entre afección no articular y articular, teniendo esta última una prevalencia de entre el 46%-95% y una presentación muy variable, siendo la más común artralgias y contracturas, frecuentemente acompañadas de roces tendinosos, alteraciones que suelen aparecer juntas sobre todo en el subtipo EScd. Otras manifestaciones son: artritis, entesitis, síndrome del túnel carpiano, osteoporosis, resorción falángica distal u osteólisis y afección muscular en forma de miositis o de miopatía no inflamatoria (40, 42, 47). Conlleva dolor e incapacidad, pérdida de calidad de vida e importante morbilidad, discapacidad y sobrecarga psicosocial y socioeconómica (41).

1.1.1.4. Afección digestiva.

Es muy común, afectando a la práctica totalidad de los pacientes y siendo el síntoma inicial en el 10% de ellos. Aparece de forma temprana, afecta a cualquier zona del tracto gastro-intestinal (GI) y es asintomática en hasta el 50% de los pacientes con ES. Provoca un aumento de morbilidad y mortalidad en un 8% de los pacientes, tanto con EScl como EScd (48-50).

Las afecciones más frecuentes son: la *oral* en forma de microstomía y microqueilia que afectan al 50-80% de pacientes; la *esofágica*, que es la región más afectada (hasta un 90% de pacientes) y se manifiesta principalmente como reflujo gastro-esofágico (RGE) o pirosis, aunque hasta el 30% de pacientes están asintomáticos (50, 51); la *gástrica*, asociada con aumento de mortalidad y morbilidad, está representada por la ectasia vascular antral gástrica (GAVE) y la gastroparesia (49, 50, 52) y la *intestinal*, segunda región más afectada con una prevalencia del 40%-88%, se observa en forma de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO) secundario a hipomotilidad (49, 51) y malabsorción (10%-25% pacientes) (49, 52), neumatosis quística intestinal (49, 52, 53) y síndrome de pseudo-obstrucción intestinal. Una consecuencia de todas estas afecciones es la malnutrición, presente hasta en un 55.7% de los pacientes, con un 20% de las muertes atribuibles a la misma (51).

1.1.1.5. Afección cardiaca y vascular

Su frecuencia está subestimada (5) porque no se realizan las pruebas para permitir un diagnóstico subclínico. Es la causa de una cuarta parte de las muertes en ES.

La arteriosclerosis subclínica, como el ictus y el infarto agudo de miocardio (IAM) son más comunes en estos pacientes (54-56).

La *afección miocárdica* es más precoz y más grave en la EScd respecto de la EScl (57). A nivel ventricular la fibrosis miocárdica sin relación a la distribución coronaria es la característica principal (57). La disfunción VI es menos frecuente que la derecha, hallando una disfunción sistólica en el 1.4%, hipertrofia ventricular en el 22.6% y DD en el 17.7% de los pacientes (58). La disfunción ventricular derecha (VD) se relaciona con la HAP, pero en ocasiones se observa sin la existencia de ésta.

La *enfermedad pericárdica* se muestra como: pericarditis (5%-16% de los pacientes) que es más frecuente en EScl (30%) que en EScd (16%) (55); derrame pericárdico (posible signo de mal pronóstico en contexto de una crisis renal esclerodérmica (CRE) o de HAP) (59) o pericarditis constrictiva (55).

La fibrosis del sistema de conducción y el daño miocárdico (60), los hace más propensos a arritmias. El estudio GENISOS concluyó que las arritmias eran una de las 7 variables que predecían mortalidad (61). Además las *alteraciones de la conducción* ocurren entre el 20% y el 33% de los pacientes (55), siendo el bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss el más habitual,

Respecto de la *afección valvular* se ha observado una mayor frecuencia de prolapso de válvula mitral y regurgitación mitral en pacientes con EScl (55, 57).

1.1.1.6. Afección renal

La manifestación clínica más frecuente es la CRE. Su prevalencia en la actualidad es inferior al 5%, siendo su incidencia mayor en pacientes con EScd, afectando al 20-25% de los mismos. Los factores asociados a su desarrollo son: EScd, enfermedad con menos de 4 años de duración, rápida progresión de la esclerosis cutánea, anticuerpos anti-RNA III polimerasa, derrame pericárdico de nueva aparición o insuficiencia cardíaca/arritmias recientes, anemia de nueva instauración o tratamiento con dosis > 15 mg/día de prednisona o equivalentes.

El tratamiento consiste en el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), añadiendo otros vasodilatadores, como los calcioantagonistas, si es necesario, o soporte renal sustitutivo (6, 62). La supervivencia ha pasado de un 10% a un año hasta el 50%-70% a 5 años actual.

1.1.1.7. Afección pulmonar

En un estudio retrospectivo desde 1972 a 2002 la afección pulmonar se ha convertido en la causa más frecuente de mortalidad, provocando el 60% de las muertes relacionadas con la ES (63). En un estudio posterior del grupo RESCLE se confirmó esta tendencia, siendo la causa de mortalidad del 41.9% de los pacientes (64).

Dentro de la enfermedad pulmonar podemos diferenciar la afección vascular en forma de hipertensión pulmonar (HP) y la parenquimatosa en forma de EPI.

1.1.5.7.1 Hipertensión pulmonar

Es una situación hemodinámica que se define por la presencia de una presión arterial pulmonar media en reposo > 20 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 unidades Wood (UW) medidas mediante cateterización del corazón derecho (CCD) (65). Los pacientes pueden presentar diferentes grupos o fenotipos clínicos (65): el grupo 1 o hipertensión arterial pulmonar (HAP) es la más frecuente (70%); grupo 2 o postcapilar, asociada a cardiopatía izquierda (12%); el grupo 3 o asociada a neumopatía, principalmente secundaria a EPI grave (18%); y el grupo 4 o tromboembólica crónica ($< 1\%$). Es una de las complicaciones más comunes de ES con una prevalencia de entre el 7% y el 12% y una incidencia de 0.61 casos por 100 pacientes/año y suele presentarse entre 10 y 15 años tras el inicio del FR. Posee una alta mortalidad, siendo en la serie RESCLE del 16.6%, con una supervivencia entre el 56%-75% a 3 años. Es la mayor causa de muerte en EScl (55, 64-67).

Es crucial un diagnóstico precoz. Para ello se han establecido métodos de despistaje que se deben realizar como mínimo anualmente a todos los pacientes con ES, independientemente de la presencia de los factores de riesgo ya que la ES es por sí misma un factor de riesgo de HAP (68).

Los factores asociados a un mayor riesgo de HAP son: el sexo masculino, la edad avanzada al diagnóstico de ES y además existen otros dependientes de la enfermedad: presencia de calcinosis, UD, RGE, FR más grave, mayor número de telangiectasias y menor densidad capilar. Algunos estudios hallaron mayor riesgo para su desarrollo en pacientes con EScl y larga duración de enfermedad, aunque en los últimos estudios los pacientes con EScd también presentan HAP en porcentajes similares (66, 68).

Dentro de los marcadores serológicos, se ha relacionado la presencia de anticuerpos anti-centrómero (ACA), anticuerpos anti-U1 ribonucleoproteína (RNP), anti-U3-RNP y anti-Th/To con el mayor riesgo de desarrollo de HAP (68, 69), aunque existen además otros autoanticuerpos asociados a un aumento de este riesgo (70).

A estos marcadores se añaden marcadores funcionales: la disminución de la DLCO menor al 60% del valor predicho o el aumento desproporcionado del cociente entre la capacidad vital forzada (FVC) respecto de la DLCO [$FVC/DLCO > 1.6$] (69).

Para el despistaje de HAP se han desarrollado diversos algoritmos, siendo el DETECT el más usado en nuestra práctica. Diseñado en pacientes con DLCO < 60% del predicho y al menos 3 años de enfermedad, usa diferentes parámetros para valorar el riesgo: presencia de telangiectasias, NT-Pro-BNP, urato sérico, ACA, cociente FVC/DLCO y desviación del eje del electrocardiograma (ECG) a la derecha. Estos datos son incluidos en una calculadora (<http://detect-pah.com>) y se consideran positivos si puntúan > 300, resultado ante el que se realiza una ecocardiografía para incluir en la calculadora los datos de insuficiencia tricuspídea (VRT) y el área de VD, obteniendo puntos de riesgo y, si son > 35, estaría indicada la realización de CCD. Su limitación es que no da recomendaciones si los datos de ecocardiografía son de bajo riesgo. Desde el año 2018 se introdujo una variación en este algoritmo: a pesar de que la prevalencia de HAP en pacientes con DLCO > 60% es más baja, se ha validado su uso en dicho grupo de pacientes, recomendando realizar control anual a los pacientes con ES o dentro del espectro ES con una DLCO < 80% (71, 72). La sensibilidad de este algoritmo es del 96%-100%, con una especificidad de solo 35.3%-48%, con un valor predictivo positivo (VPP) de 35%-68.6% y un valor predictivo negativo (VPN) del 98-100% (73, 74).

La HAP sigue siendo una de las mayores causas de mortalidad en ES y multiplica por 3 el riesgo de muerte respecto de los pacientes ES sin HAP, teniendo además una mortalidad mayor que los pacientes con HAP idiopática. Los estudios PHAROS y REVEAL hallaron como factores de riesgo asociados a la mortalidad: edad > 60 años, sexo masculino, clase funcional IV NYHA, DLCO < 39% de la predicha, presión arterial sistólica (PAS) ≤ 110 mmHg, derrame pericárdico, escasa capacidad de ejercicio con el test de la marcha de 6 minutos (TM6M) (< 165 m), aumento de la presión media en aurícula derecha (AD), región N-terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-ProBNP) > 180 y aumento de RVP > 32 UW. La supervivencia acumulada a 3 años variaba entre el 61.4% y el 75% dependiendo de los tratamientos en el momento del diagnóstico y era entre 50%-56% en pacientes con nuevo diagnóstico (68, 75).

1.1.5.7.2 Enfermedad Pulmonar Intersticial

Es la causa de morbilidad y mortalidad más importante en todos los subtipos cutáneos de ES, sin embargo la incidencia en el subtipo difuso es mayor (53%) que en el limitado (35%). Según datos de la EUSTAR la EPI supone el 35% de la mortalidad específica de la ES y un 20% de la mortalidad total (76, 77).

Es una complicación precoz, su prevalencia aumenta con la evolución de la enfermedad y suele iniciarse durante los 5 primeros años desde el primer síntoma no-Raynaud (5, 78).

Las PFR pueden detectar cambios previos al inicio de los síntomas, por lo que al diagnóstico debe realizarse dicha exploración que debe incluir, al menos, espirometría y DLCO. Los resultados suelen mostrar un patrón restrictivo, con disminución en la FVC y de la capacidad pulmonar total. La DLCO se ve disminuida o puede estar dentro de los límites de la normalidad por el engrosamiento alveolar inflamatorio y posterior fibrosis. Una disminución desproporcionada sugiere una alteración vascular concomitante (66, 79).

La TCAR permite una detección de las alteraciones más precoces, por lo que se debe realizar al diagnóstico. En el 80% de los pacientes se visualiza patrón de neumonía intersticial no específica (NINE): opacidades en vidrio esmerilado con un gradiente progresivo apical a basal, periférico y bilateral. Menos de un 10% de los pacientes presentan un patrón de neumonía intersticial usual (NIU), con presencia de lesiones en “panal de abeja” y sin opacidades en vidrio esmerilado. Además la TCAR nos puede mostrar las alteraciones esofágicas o cambios por HP (dilatación de cavidades derechas, elongación arterias pulmonares) (78, 80).

Los factores de riesgo de EPI son: el sexo masculino, afroamericanos, EScd (un 50%), presencia de alteraciones capilaroscópicas, UD, la positividad para anticuerpos anti-topoisomerasa I (anti-topo I) y negatividad de ACA (66, 78, 81). Además, los factores pronósticos de progresión más rápida y mortalidad precoz dentro de los cinco primeros años son: el sexo masculino, ser fumador, la mayor edad de presentación de la enfermedad y el subtipo EScd (82).

El despistaje es crucial dada la elevada morbimortalidad asociada, requiriendo métodos que combinan exploración física, PFR y TCAR para tener una sensibilidad adecuada (78, 83). Se recomienda la realización de PFR a todos los pacientes con nuevo diagnóstico de EPI, con repeticiones cada 3-6 meses durante los siguientes 3-5 años y posteriormente control espirométrico y de difusión anualmente tras ese tiempo. La TCAR debe ser realizada al inicio y se ha de repetir solo si hay algún cambio clínico importante a nivel sintomatológico o de PFR que puedan ser atribuidos a la EPI o para descartar otras causas (infecciosas o neoplásicas) (78).

Los cambios en las PFR hacia un patrón restrictivo y las alteraciones en la difusión son factores independientes de mal pronóstico (66, 78). Goh, *et al.* hallaron dos importantes factores, la extensión del patrón intersticial en la TCAR y el valor de la FVC, que predicen la mortalidad dada su relación con la progresión de la enfermedad (84). Definieron enfermedad extensa cuando la extensión del patrón intersticial en la TCAR es > 20% o si la FVC es < 70% y enfermedad limitada si el patrón intersticial en la TCAR es < 20% o si la FVC es > 70%, presentando la primera un mayor riesgo de mortalidad a 5 años. En un segundo estudio definieron como factores de peor supervivencia a largo

plazo un descenso en la FVC > 10% en un periodo de tiempo < 12 meses o un descenso de la FVC entre el 5-9% con una caída de la DLCO > 15% en ese periodo (85). Un estudio del EUSTAR mostró que hasta el 27% de los pacientes con EPI-ES presentaban progresión moderada (descenso FVC 5-10%) o significativa (descenso FVC > 10%) en los primeros 12 meses (86).

2.1.1.6. Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos se hallan en un 95% de los pacientes. Pueden dividirse entre aquellos que se dirigen contra antígenos nucleares, llamados anticuerpos anti-nucleares (ANA) y los que se dirigen frente a antígenos no nucleares. Dentro de los ANA podemos encontrar los específicos de ES, que se detectan en estos pacientes al diagnóstico, no varían con la evolución y se han relacionado con diferentes aspectos clínicos y los anticuerpos asociados a ES, que se encuentran también en otras ETC (87). Los ANA específicos para ES incluyen anticuerpos anti-topoisomerasa I, anti-proteínas de centrómero, anti-proteínas ribonucleares (anti-U3 RNP/anti-fibrilarina, anti-U1 RNP, anti-U11/U12 RNP), anti-RNA polimerasa III (anti-RNAPIII) y anti-antígenos nucleolares (anti-Th/To, anti-NOR90, anti-Ku, antiRuvBL1/2, y anti-PM/Scl) (5, 88).

1.1.1.8. Anticuerpos anti-centrómero (ACA)

Dirigido frente a estructuras del quinetocoro de la metafase individual cromosómica y sus antígenos son las proteínas centroméricas CENP-A, B y C (89). Es característico del subtipo limitado (88), aunque puede hallarse en otras ETC (90).

Se presenta en un 20%-30% de pacientes (91). Se asocia a FR de larga evolución, subtipo cutáneo limitado, telangiectasias, UD, gangrena y acroosteólisis, calcinosis y afección digestiva. La EPI y la CRE casi nunca ocurren en estos pacientes pero entre un 10%-20% desarrollan HAP, siendo la causa del 50% de las muertes y por ello se incluyen en el algoritmo DETECT (28, 73).

1.1.1.9. Anticuerpos anti-topoisomerasa I (anti-topo I/anti-Scl70)

Autoanticuerpo reactivo contra una proteína de 70 kDa (Scl70) (92) posteriormente reconocida como topoisomerasa I. Presenta un patrón principalmente moteado, aunque puede también ser homogéneo en la inmunofluorescencia indirecta (IFI) (91). Se encuentra en un 20%-30% de los pacientes y es altamente específico de ES, presentando casi dos tercios de los mismos (55%-70%) un subtipo difuso, con un 15-30% de pacientes que presentan EScl. La coexistencia del mismo con otros ANA es muy rara (1%) (88, 90). Suelen presentar FR como primer síntoma, se asocian a UD, gangrena y acroosteólisis más habitualmente que en pacientes con EScl y otros

autoanticuerpos, y hasta un 50% tienen ausencia de engrosamiento cutáneo (28, 88). La EPI ocurre en > 70% de los pacientes, siendo la causa principal de muerte, por lo que es un marcador de mal pronóstico. La presencia de HAP es rara, sin embargo los pacientes pueden desarrollar HP en relación a la EPI (28, 88, 90).

1.1.1.10. Anticuerpos anti-RNA polimerasa III (RNAPIII, RP11/RP155 o POL3)

Anticuerpos dirigidos contra la enzima que transcribe el ADN para sintetizar ARN ribosómico 5S, ARNt y otros *small* ARN. La RNA polimerasa III tiene dos subunidades de 62 KDa y 155 KDa, ambas reconocidas por dichos anticuerpos (93). Presentan un patrón moteado en la IFI, aunque pueden presentar patrón nucleolar si coexisten los anticuerpos anti-RNAP I.

Se detectan en el 9% de los pacientes con ES, más habitualmente en el subtipo difuso, con un debut de la enfermedad a mayor edad y con una mayor proporción en hombres, siendo la supervivencia a 10 años la mayor dentro de EScd (88, 90, 91). El debut es en forma de FR y síntomas inflamatorios, con riesgo elevado de engrosamiento cutáneo rápidamente progresivo y especialmente de CRE, sin aumento del riesgo de EPI. La afección vascular es rara, aunque es un factor de riesgo para GAVE, con escaso desarrollo de HAP (28, 88, 94).

Existe una asociación entre anti-RNAPIII y cáncer, especialmente dentro de los 36 primeros meses (*odds ratio* (OR) 7.38), por lo que se sugiere que la ES sea una manifestación paraneoplásica en pacientes con este anticuerpo (88, 90, 95).

2.1.1.7. Pronóstico y estratificación de riesgo

Dado que la estratificación del riesgo es importante para prevenir daño orgánico irreversible secundario a la enfermedad, se han intensificado las estrategias de cribado y realizado estudios para identificar dicho riesgo lo más precozmente posible (96).

La mortalidad registrada es 1.05 a 7.02 veces respecto de la población general, dependiendo de los estudios. Sin embargo, la supervivencia acumulada a 10 años ha pasado de un 50% en los años 1970 hasta el actual 70% (8).

Los datos en la cohorte RESCLE muestran que la supervivencia global de la ES a 10 años es del 83%, con un 55% de las muertes atribuibles a la enfermedad, siendo la causa principal de la misma la HAP (16.6%), seguido por la EPI (13%) y la HP asociada a EPI (12.3%). Se definieron los siguientes factores de riesgo asociados a mortalidad: EScd, sexo masculino, edad del primer síntoma > 65 años, UD, EPI, HAP, afección cardíaca, CRE, presencia de anti-topo I y ausencia de ACA. En el estudio multivariante los factores de riesgo independiente asociados a mortalidad fueron la CRE (RR 6.4), la presencia de EPI (RR 3.1), el subtipo EScd (RR 2.7), la HAP (RR 2.69) y la mayor edad

al diagnóstico (RR 1.11) (64). El metaanálisis de Rubio, *et al.* (15) incluyendo 9239 pacientes, confirmó estos datos, hallando que la razón de mortalidad estandarizada (SMR) (cociente entre la mortalidad observada y la esperada en un grupo de la población general catalogados por sexo y edad) global de la ES era de 2.72, objetivándose una mejoría de los estudios posteriores a 1990, con una SMR de 2.42, respecto de los anteriores a ese año que tenían una SMR de 3.35. Además en relación a los subtipos cutáneos y sexo, la SMR para la EScd era de 4.73 y de 2.04 para la EScl, y la SMR para el sexo masculino y femenino eran de 3.14 y 2.93, respectivamente.

La mejoría en la supervivencia por afecciones relacionadas con la enfermedad provoca un aumento de las causas de muerte no relacionadas con la ES. En estudios de los años 2000-2009 las principales fueron el cáncer (16%), las infecciones (5.3%), la insuficiencia renal crónica (2.7%), la enfermedad cerebrovascular (1.3%) y el embolismo pulmonar (1.3%) (97, 98).

1.1.1.11. Estratificación de riesgo

Se han desarrollado varios *scores*, o sistemas de puntaje, para estratificación del riesgo y predecir la mortalidad, teniendo una predicción máxima a 5 años, excepto la escala RESCLE, cuya predicción es a 15 años (99-101).

Una de las más utilizadas en la clínica es la escala de gravedad de Medsger, cuyos cambios se correlacionan con supervivencia a 5 años (102) (Tabla 6, Anexo clínico). Valora la disfunción/fallo orgánico en 9 categorías (general, vascular periférica, piel, articulaciones/tendones, GI, pulmonar, cardíaca y renal) y gradúa la afección orgánica en 5 categorías, de 0, leve a 4, terminal.

Para una correcta clasificación de los pacientes y ante la variación de la supervivencia y las causas de muerte en el tiempo, el grupo del registro español de estudio de la esclerodermia RESCLE creó el RESCLESCORE (103), relacionado con un mayor riesgo de muerte a 15 años desde el diagnóstico de ES. Se realizó un análisis multivariante para detectar las variables relacionadas con la mortalidad sobre 1935 pacientes, asignando los puntos al redondear los valores beta. De esta forma las variables incluidas finalmente fueron: edad al diagnóstico > 65 años (+2 puntos), sexo masculino (+1), subtipo EScl (-1), inicio diferente de FR (+1), cáncer (+1), EPI (+1), HAP (+1), afección cardíaca (+1) y afección renal (+1). Se establecieron tres categorías de riesgo: bajo riesgo (-1 – +1 punto), riesgo intermedio (2 – 3 puntos) y alto riesgo (> 3 puntos).

2.1.1.8. Tratamiento

Se han propuesto diferentes terapias para el tratamiento de las complicaciones orgánicas, estableciéndose en el año 2009 las primeras recomendaciones de la EULAR, siendo revisadas en el año 2016. Aunque el algoritmo de tratamiento no es universal, se recomienda estratificar las terapias según la gravedad de la enfermedad y ajustarla según afección y riesgo de progresión.

- El tratamiento de FR grave y de las UD se basa en tratamiento vasodilatador, iniciándose con calcioantagonistas y escalando a vasodilatadores específicos como los antagonistas del receptor de endotelina (ARE), inhibidor de fosfodiesterasa 5 (iPDE-5) o prostaglandinas intravenosas.
- En el tratamiento de la esclerosis cutánea se utilizan inmunomoduladores como el metotrexato y el micofenolato mofetilo (MMF), así como tocilizumab y abatacept (104). Las inmunoglobulinas intravenosas tienen un resultado incierto. El trasplante de células hematopoyéticas es una opción en EScd temprana, de rápida evolución, con mal pronóstico y escasa afección orgánica interna.
- El tratamiento de la HAP incluye los iPDE-5, los ARE y las prostaciclina (105). En diferentes estudios se demostró el beneficio de ambrisentan y tadalafilo en combinación, respecto de su monoterapia (106) y la eficacia del selexipag (agonista selectivo del receptor IP de prostaciclina), solo o en combinación, reduce la morbimortalidad respecto del grupo placebo (107, 108).
- En el tratamiento de la EPI se demostró que MMF 3 g/día, tenía una eficacia comparable, era mejor tolerada y con menores efectos adversos que un año de ciclofosfamida oral (109). En pacientes con EScd temprana el rituximab, mejora el mRSS y previene el empeoramiento de la FVC (110). Por otro lado tocilizumab redujo el descenso de la FVC en pacientes con EScd temprana y un patrón inflamatorio (111, 112). Nintedanib ha demostrado disminuir la tasa de descenso de la FVC (113), incluso con MMF basal (107, 113). En HAP y EPI refractarias, cabe tener en cuenta el trasplante pulmonar (111, 114).
- En la afección GI, la mayoría de manifestaciones presentan tratamiento sintomático: inhibidores de la bomba de protones para control de complicaciones RGE, procinéticos para dismotilidad, antibióticos rotatorios para SIBO. Hay datos de beneficio sostenido con terapia con inmunoglobulinas intravenosas (115).

1.2 CAPILAROSCOPIA

1.2.1. Introducción

Dado que la alteración vascular es la fundamental en la tríada patogénica (alteración endotelial, autoinmunidad y fibrosis), el estudio de la microcirculación nos puede ofrecer importante información diagnóstica y pronóstica (11).

Para el estudio de la microcirculación el método más habitual es la capilaroscopia periungueal, que es una técnica clásica, de fácil ejecución, aprendizaje asequible, bajo coste y no invasiva. Permite detectar precozmente el daño microvascular permitiendo además diferenciar el FR primario del secundario (116). Por este motivo, ha sido incluida como criterio clasificatorio adicional de ES (ACR/EULAR 2013) y es de crucial importancia para la clasificación de los pacientes en el grupo de preES y ES inicial (117). Sin embargo, como limitaciones, tiene baja especificidad para las ETC excepto la ES, existe una falta de criterios de normalidad uniformemente aceptados, insuficiente visibilidad de los capilares en algunas etnias (razas oscuras), la dependencia de la experiencia e interpretación de los observadores y la dificultad relativa para incorporar los análisis cuantitativos a la práctica clínica (118, 119).

1.2.2. Indicaciones (120, 121)

Las indicaciones fundamentales de la capilaroscopia son:

- Estudio del paciente con FR aislado; permite la diferenciación entre el primario y el secundario.
- Seguimiento del paciente con FR primario (FRP) para detectar precozmente transición a FR secundario a conectivopatía.
- Diagnóstico diferencial y caracterización de otros acrosíndromes vasculares.
- Diagnóstico precoz de ES, como criterio clasificatorio de la ACR/EULAR (2013). Evaluación del daño vascular (gravedad y progresión). Predicción del riesgo de UD y de afecciones orgánicas. Factor pronóstico.
- Estudio de enfermedad del tejido conectivo (EMTC) y conectivopatías indiferenciadas.
- Dermatomiositis y síndrome antisintetasa. Diagnóstico precoz y monitorización de la respuesta al tratamiento.

- Evaluación de pacientes con colangitis biliar primaria o EPI. Permite detectar precozmente a los pacientes en los que estas entidades se asocian a ES u otras conectivopatías esclerodermiformes.
- UD, diagnóstico diferencial entre ES, enfermedad de Buerger y otras etiologías isquémicas.
- Diagnóstico diferencial de síndromes esclerodermiformes.

1.2.3. Dispositivos

Para la realización de la capilaroscopia es necesario un dispositivo magnificador que permita la observación directa, como pueden ser:

Los *estereomicroscopios* son los dispositivos originales utilizados por Maricq, *et al.* (122, 123) y todavía considerados una de las dos técnicas “*gold-standard*”. Son microscopios ópticos binoculares que permiten la visión tridimensional, con capacidad de aumento de la imagen de 20x a 200x y requieren luz fría externa (124, 125).

Los *videocapilaroscopios* también se consideran técnicas “*gold-standard*” y son los dispositivos más utilizados en investigación (121, 124). Mediante un dispositivo fijo o “de mano” conectado a un *software* adecuado, permiten una vista ampliamente magnificada del lecho capilar a 200-300x con imágenes muy detalladas. Presenta buena concordancia con la capilaroscopia realizada con estereomicroscopio (126).

Los dispositivos “de mano” o portátiles incluirían oftalmoscopios, dermatoscopios y sobre todo capilaroscopios USB (124, 125) (Tabla 7, Anexo clínico).

1.2.4. Técnica capilaroscópica básica:

El lugar habitualmente utilizado es el pliegue periungueal proximal de los dedos de las manos, por lo que se deben tener en cuenta unos factores (125, 127) como: cuidado de las uñas, aclimatación del paciente, evitar consumo de tabaco y cafeína, higiene de manos y usar una gota de aceite vegetal para la correcta visualización. El paciente debe estar sentado, con la mano a examinar a la altura del corazón aproximadamente, frente al capilaroscopio apoyando la palma de la mano sobre la superficie de observación (120, 121, 125, 127). Es importante usar una luz fría, un aumento de 50 a 200X y observar el 2º a 5º dedos de cada mano.

Respecto del **análisis capilar**, la observación se centra en el estudio de la primera fila capilar del pliegue periungueal:

- Densidad capilar: número de capilares presentes en 1 mm de longitud lineal de la fila distal de cada dedo. Oscila entre los 9-13 capilares por mm lineal aunque se han descrito varias series con un rango inferior (128). Se considera pérdida capilar si el número de capilares es < 9 por mm lineal.

Para el conteo de los capilares de la última fila se utiliza el método de los 90°, en el que un capilar es considerado si el ángulo formado entre ese capilar y sus dos capilares adyacentes es mayor de 90° (129, 130).

Se considera “*área avascular*” a aquella superficie de más de 500 micras en la que no se encuentran capilares o una zona con pérdida de dos capilares contiguos en comparación con la fila de capilares adyacentes (127).

- Morfología capilar: la morfología individual del capilar se ha descrito como “en U invertida, horquilla o bucle”. La rama arterial o aferente es ligeramente más estrecha que la rama venosa (eferente), ambas están unidas por el asa del capilar.

Existen una serie de **alteraciones de la morfología capilar**:

- Tortuosidades: Deformidades del asa capilar con ramas curvas que no pierden el eje central. Existen diferentes morfologías, desde tortuosidades con cruzamientos simples (un cruzamiento), en “ocho” (dos cruzamientos), hasta formas más complejas en “sacacorchos o tirabuzón”, e incluso “ovillos” capilares (131).
- Neoangiogénesis o ramificaciones: Capilares de cuyo eje central surgen ramas laterales, pueden ser ramificaciones simples o incluso complejas con aspecto arborescente (124, 125).
- Dilataciones (127): si el capilar es 4-10 veces el tamaño normal, o cuando su diámetro es $> 20 \mu\text{m}$ en el segmento apical. Se entiende por *megacapilar* cuando el capilar es diez veces mayor del tamaño normal o su diámetro es $> 50 \mu\text{m}$.
- Área pericapilar (116, 129, 132): es el área distal al capilar, donde podemos encontrar las hemorragias capilares o microhemorragias, depósitos de hemosiderina por la extravasación sanguínea a partir del asa capilar, cuyo aspecto es el de una o varias semilunas que se inician en el asa y se van alejando distalmente.
- Plexo venoso subpapilar: las venas eferentes drenan en el plexo venoso subpapilar, que puede visualizarse hasta en el 30% de sujetos sanos.
- Flujo capilar: El flujo normal es regular y homogéneo, y presenta una dinámica normal de llenado-vaciado que se denomina vasomotricidad o vasolabilidad, que se incrementa en determinadas patologías como el lupus eritematoso sistémico (LES) y en el FRP.
- Disposición: Los capilares normales se disponen en forma de “peine” o “en empalizada”. Entendemos por desestructuración del lecho capilar la distorsión del

patrón normal, regular y paralelo de los capilares: con heterogeneidad en la forma de los capilares, pérdida de la alineación de las asas y densidad irregular (116, 125, 131).

1.2.4.1. Capilaroscopia normal

Se estima que un 40% de los sujetos sanos tienen una capilaroscopia normal, casi la mitad tienen una alteración menor y un 5% una anomalía significativa (131, 133).

Sin embargo, los hallazgos más habituales en pacientes sanos serían los registrados en la Tabla 8 (Anexo clínico).

En 2016 (134) y posteriormente con su actualización en 2018 (135) el “EULAR study group on microcirculation” realizó un estudio piloto para definir capilares normales y anormales, y determinar la fiabilidad de la clasificación (Figura 2). Tienen “morfología normal” aquellos con apariencia en “horquilla” o “U invertida”, los de predominio tortuoso/sinuoso y tortuosos con uno o dos cruces. Se incluyen en “morfología anormal” todos aquellos que no correspondan a ninguna de las categorías anteriores con especial atención a los capilares que han perdido la convexidad apical (Tabla 9, Anexo clínico).

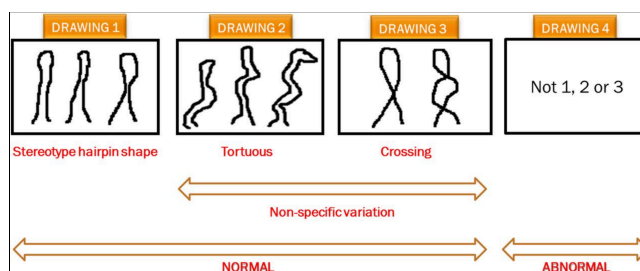


Figura 2. Smith, *et al.* An EULAR study group pilot study on reliability of simple capillaroscopic definitions to describe capillary morphology in rheumatic diseases, 2016

1.2.5. Métodos de valoración capilaroscópica

A pesar de reconocerse las anomalías capilares, no hay un único consenso para clasificarlas, además existen métodos cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos de capilaroscopia o videocapilaroscopia (VCP) para su valoración (124, 131).

1.2.5.1. Métodos cualitativos.

Consisten en evaluar de forma cualitativa los hallazgos capilaroscópicos en patrones. Mediante esta técnica Maricq describió los patrones característicos de ciertas patologías (ES-dermatomiositis, luego denominado esclerodermiforme o de ES), otros patrones “no específicos” de alteración y los patrones normales (122, 136). El patrón de ES se caracterizaba por presencia de megacapilares o zonas avasculares. Es característico de la ES y de otras enfermedades del espectro de la ES, pudiéndose observar hallazgos similares en la dermatomiositis, polimiositis, síndrome antisintetasa y en la EMTC (131).

Patrones capilaroscópicos según la clasificación de Maricq.

En la clasificación de Maricq se diferencian dos patrones (Tabla 10, Anexo clínico) (137)

- A) **Patrón lento:** predominan las dilataciones capilares, y con mínimas o sin áreas avasculares.
- B) **Patrón activo:** con una pérdida de capilares moderada o extensa y desestructuración del lecho capilar.

Posteriormente Cutolo *et al.* (138) describieron una nueva clasificación con tres patrones diferentes, en posible relación con la evolución de la microangiopatía, donde muestran consecutivamente una mayor proporción de pérdida capilar (138, 139).

Patrones capilaroscópicos según la clasificación de Cutolo (Tabla 11, Anexo clínico):

- A) **Patrón temprano:** caracterizado por la presencia de pocos capilares dilatados o megacapilares, pocas microhemorragias capilares, con distribución capilar relativamente bien preservada, sin pérdida de capilares.
- B) **Patrón activo:** caracterizado por la presencia de dilataciones o megacapilares frecuentes, microhemorragias frecuentes, pérdida moderada de capilares con alguna área avascular, desestructuración leve de la arquitectura capilar, con algunos o sin capilares ramificados o neoangiogénesis.
- C) **Patrón tardío:** caracterizado por dilataciones irregulares de los capilares, pocos o ningún megacapilar, ausencia de microhemorragias, abundante pérdida de capilares con áreas avasculares extensas, amplia desestructuración de la arquitectura capilar, con frecuentes capilares ramificados o neoangiogénesis.

1.2.5.2. Métodos semicuantitativos.

Para poder comparar evolutivamente a los pacientes y reproducir metodologías de estudio o hallazgos en la investigación, se han desarrollado sistemas estructurados y sistemáticos mediante la puntuación de las alteraciones capilares. Cada uno de los parámetros debe ser evaluado por separado, definiendo una puntuación por cada uno de ellos: densidad capilar, megacapilares, hemorragias, ramificaciones o neoangiogénesis (129). Esta puntuación varía entre 0 y 3 por cada parámetro, siendo la puntuación final la suma de la puntuación de cada uno de los 8 dedos dividido entre 8. (121, 131).

1.2.5.3. Métodos cuantitativos

Muchos de los hallazgos capilaroscópicos son cuantificables (121, 140). Los parámetros cuantitativos se calculan al realizar la media de cada uno de los valores (capilares / megacapilares / hemorragias...) observados por cada mm lineal (129). De

esta forma se han desarrollado índices que se han correlacionado con las manifestaciones clínicas.

1.2.6. Valor diagnóstico de la capilaroscopia

1.2.6.1. Fenómeno de Raynaud

Una vez diagnosticado clínicamente el FR, son necesarios una serie de exámenes complementarios: una analítica con hemograma, bioquímica renal y hepática, proteinograma, factor reumatoide, velocidad de sedimentación globular (VSG) y ANA, sedimento urinario, radiografía de tórax y una capilaroscopia periungueal (141).

Los signos capilaroscópicos de alarma que deben hacer sospechar una eventual progresión a conectivopatía y por tanto un FR secundario son los megacapilares, la presencia de microhemorragias y el número de capilares (como variable continua), lo que se denominó índice PRINCE (142). Entre el 1%-3% de los pacientes con FR primario evolucionarán a secundario cada año (143, 144). En el 73%-98% de los casos, el diagnóstico final será una ETC, en particular la ES (141, 144-146). Por tanto, la combinación de un patrón de capilaroscopia anormal y unos ANA positivos identifica a un grupo de sujetos con alta probabilidad de desarrollar una ETC, principalmente del espectro de la ES. En los pacientes que desarrollan ES, el 58% presentaban alteraciones morfológicas en la capilaroscopia y un 78.4% autoanticuerpos específicos de ES. Además, la presencia de ambos se asociaba con un riesgo 60 veces mayor de desarrollar ES (21, 143). En contrapartida, un patrón de normalidad hace muy improbable la evolución a ES, solo un 1.8% de los pacientes que no presentaban alteraciones en la VCP ni autoanticuerpos específicos la desarrollaron (21). Los factores de riesgo de progresión a ES son: una mayor edad, un menor tiempo de evolución del FR, anomalías en el patrón capilaroscópico y la positividad de los ANA (títulos > 1:160) (145).

1.2.6.2. Diagnóstico de la ES

El patrón de ES está presente en hasta el 90% de los pacientes con ES (con gran variabilidad entre estudios) (140, 147). La presencia del patrón de ES en la VCP y/o de anticuerpos específicos en un paciente con FR, son suficientes para el diagnóstico de preES o ES muy temprana desde los criterios de Leroy y Medsger (19) en 2001 y de Denton en 1996. La importancia de la VCP quedó confirmada al incluirla en los últimos criterios de clasificación de ES del ACR/EULAR 2013 (117), donde el patrón de ES se define como la presencia de dilataciones y/o áreas avasculares, con o sin hemorragias pericapilares, que pueden verse también en la cutícula. Así, la inclusión de 2

alteraciones específicas: dilatación capilar y/o pérdida capilar en los criterios, ayuda a mejorar la sensibilidad diagnóstica, sobre todo en pacientes con EScl, ESss o ES inicial (148).

1.2.6.3. Asociaciones de la capilaroscopia con manifestaciones clínicas.

Existen numerosos estudios transversales sobre la asociación de los hallazgos capilaroscópicos y determinadas complicaciones órgano-específicas de la ES.

1.2.6.3.1 Asociación con manifestaciones vasculares

La asociación entre pérdida capilar en la VCP y la isquemia digital está ampliamente establecida (149, 150), siendo el patrón tardío un factor independiente para la aparición de UD tanto en pacientes con como sin historia previa de las mismas (151). El estudio de Caramaschi, *et al.* (152) sobre 103 pacientes, correlacionó de forma progresiva las alteraciones de VCP en los patrones activo y tardío respecto del temprano, con diferentes afecciones orgánicas. Castellví, *et al.* identificó que la pérdida capilar y los megacapilares se asociaban a mayor frecuencia de UD (153).

1.2.6.3.2 Asociación con los subtipos cutáneos e induración cutánea

Un estudio publicado en la cohorte del Hospital Vall d'Hebron (HVH), identificó la asociación del EScl con mayor pérdida capilar mientras que los pacientes con EScl mostraban una pérdida capilar menor (154). En este sentido, otros autores encontraron que el EScl estaba más frecuentemente asociado al patrón tardío: hasta el 59% de los pacientes con este patrón mostraban EScl (152). De la misma manera, los pacientes con patrón tardío tuvieron una OR de 5.28 de presentar un mRSS ≥ 15 puntos. Por el contrario, el patrón temprano y activo se relacionaron con el subtipo cutánea limitada: el 75% y 71% de los pacientes con estos patrones se diagnosticaron de subtipo EScl respectivamente.

1.2.6.3.3 Asociación con la afección pulmonar:

Los pacientes con patrón tardío mostraron un riesgo incrementado de afección pulmonar moderada-grave (grado 2-3 en la escala de gravedad de Medsger) (OR 4.41) (152) así como una mayor extensión de la EPI evaluada por radiografía simple (RX) de tórax (OR 3.62) y una tendencia significativa de presentar valores disminuidos de FVC y de DLCO. En un estudio retrospectivo observacional, se encontró asociación entre la pérdida capilar y la EPI (153), así como con una reducción media del 15% en la FVC y la DLCO respecto de pacientes sin pérdida capilar, datos similares a los de la cohorte holandesa, donde el patrón tardío se asociaba con EPI y valores disminuidos de DLCO (155).

Un estudio transversal de VCP cuantitativa con la cohorte de HVH evidenció que la menor densidad capilar y el mayor número de capilares con neoangiogénesis se relacionaba con la presencia de EPI (156) y los pacientes con patrón tardío presentaron cifras inferiores de FVC y DLCO respecto de los pacientes con otros patrones independientemente de si tenían o no afección pulmonar. Además se identificó una correlación en la VCP cuantitativa entre la presencia de neoangiogénesis y el valor de la FVC: por cada capilar con neoangiogénesis de media por mm, la FVC era un 7.3% inferior, hallando también de forma similar una asociación negativa entre el número de megacapilares y los valores de DLCO (156).

La disminución de la densidad capilar ha sido asociada con la presencia y gravedad de la HAP (130), mientras el patrón tardío, independientemente del perfil de anticuerpos, se relacionó con una PAPs elevada ≥ 35 mmHg (OR 2.4), valores elevados de NT-proBNP (OR 1.68) y cifras de consumo de oxígeno deprimidas inferiores al 75% del valor esperado (OR 1.58) (155). La presencia de neoangiogénesis se asoció a un riesgo aumentado de HP estimada por ecocardiografía (153). De forma similar un estudio de la cohorte de HVH, identificó un mayor número de capilares con neoangiogénesis en los pacientes con HAP diagnosticada por CCD (156).

1.2.6.3.4 Asociación con afección cardíaca

Se observó un riesgo aumentado de afección cardíaca moderada-grave (grado 2-3 en la escala de gravedad de Medsger) de forma progresiva desde un patrón temprano a un patrón tardío. Los pacientes con patrón tardío tenían un riesgo 6 veces superior de presentar afección cardíaca definida por fracción de eyección del VI (FEVI) $< 44\%$, arritmia o insuficiencia cardíaca (152).

1.2.7. Valor pronóstico de la capilaroscopia

Se han realizado varios estudios con diseño longitudinal en los que se ha podido evaluar el valor pronóstico de la VCP, e incluso algunos han analizado los posibles cambios evolutivos de la misma y su relación con las afecciones orgánicas.

Una de las herramientas desarrolladas para valorar el **riesgo de presentar nuevas UD** es el *Capillaroscopic Skin Ulcer Risk Index* (CSURI) elaborado por Sebastiani, *et al.* (157). (157). Se calcula el índice al multiplicar el diámetro máximo del megacapilar de mayor tamaño (D) y el número de megacapilares (M) dividido entre el cuadrado de la densidad capilar en un mm lineal (N). Para su aplicación se escoge la imagen con menor N y mayor M, debiendo haber al menos un megacapilar. Valores superiores a un punto de corte de 2.94 mostraban una sensibilidad del 94.3% y una especificidad del 85.9%

para la predicción de nuevas UD en el período de los 3 meses posteriores; siendo validado posteriormente en un estudio multicéntrico (158). Además el patrón tardío de Cutolo respecto al normal se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar afección vascular periférica grave en el plazo de los siguientes 18-24 meses (OR 16.07) (159), mientras que en los pacientes con patrón activo su riesgo se incrementaba a una OR 6.37, y en el patrón temprano a una OR 2.52.

Smith, *et al.* observaron que los patrones de capilaroscopia con más alteración se correlacionaban con una **afección pulmonar** grave definida como grado 2-4 en la escala de gravedad de Medsger (con variables tanto de EPI como sugestivas de HP) durante el seguimiento a 18-24 meses. El patrón tardío presentaba una OR 12.68 de afección pulmonar grave respecto al patrón normal, el patrón activo OR 5.44 y el patrón temprano OR 2.33 (159), siendo validados estos resultados en un estudio posterior que comparó pacientes de la cohorte belga e italiana (160). En un estudio de Avouac, *et al.* sobre 140 pacientes a lo largo de tres años, la neoangiogénesis basal predijo la aparición de HP precapilar con un HR 11.12, y, respecto a los datos de VCP evolutiva, el aumento de la pérdida capilar durante el seguimiento y la progresión de cualquier patrón al tardío también presentaron una mayor asociación con un HR 18.53 y HR 5.12, respectivamente (161).

En el trabajo de Avouac, *et al.* (161) definieron como **progresión de la enfermedad** a la combinación de al menos un evento de: progresión cutánea por un incremento $\geq 30\%$ y ≥ 5 puntos en el mRSS, la aparición de nuevas UD, el diagnóstico de una nueva HP precapilar medida por CCD, la aparición de una FEV1 $< 50\%$, el desarrollo de una CRE, el diagnóstico de una nueva EPI mediante TCAR o la caída en la FVC \geq al 10%. En dicho estudio se asoció de forma independiente el empeoramiento en la escala de gravedad de Medsger desde una categoría 1-2 a una categoría 3-4, tanto a la pérdida capilar durante el seguimiento como a la progresión de cualquier patrón al tardío con un HR 5.26 y 4.47, respectivamente. La pérdida capilar durante el seguimiento también predijo la progresión global de la enfermedad (HR 4.35).

En el estudio de Baron, *et al.* (162) se observaron como factores de riesgo independientes para **calcinosis** la pérdida capilar (HR 1.46), la historia de UD previas (HR 1.82), EScd (HR 1.57), ACA (HR 2.18) y anti-RNAPIII (HR 2.58). El uso de calcioantagonistas presentaba un papel protector en el análisis multivariante (OR 0.70).

En el estudio de la cohorte de HVH se identificó el patrón activo de Maricq, caracterizado por pérdida capilar o áreas avasculares, con una **menor supervivencia** acumulada, sin embargo en el análisis multivariante sólo predecían la mortalidad la edad > 60 años, la FVC $< 70\%$ y la CRE (163). En esta línea, una tesis doctoral realizada en

la cohorte de HVH, identificó también una menor supervivencia en los pacientes con patrón activo de Maricq tanto en la serie global como en pacientes con EScd (164).

2. HIPÓTESIS

Nuestra hipótesis es que el sustrato patológico de estas manifestaciones clínicas implica alteraciones de la microcirculación, por tanto podría existir una correlación entre los parámetros cuantitativos que podemos obtener en relación a la afección del intersticio pulmonar (FVC y DLCO, en valor absoluto y porcentaje), de la circulación pulmonar (presión sistólica determinada por ecocardiografía y confirmada por cateterismo derecho) y de la capilaroscopia (puntuación semicuantitativa/cuantitativa de las diferentes alteraciones medidas, especialmente número de capilares /mm).

2.2. JUSTIFICACIÓN

La ES es una enfermedad muy heterogénea, lo que conlleva que existan importantes diferencias en el pronóstico dependiendo del subtipo clínico. Por este motivo es de sumo interés definir factores pronósticos precoces para definir los diferentes perfiles clínicos.

La capilaroscopia es una técnica clásica, de fácil ejecución, aprendizaje asequible, bajo coste y no invasiva, que permite detectar el daño microvascular. La VCP presenta ventajas sobre esta, permitiendo un estudio más detallado de las alteraciones de la microcirculación periungueal.

Debido a que la lesión inicial en la ES es provocada por las alteraciones en la microcirculación, se utiliza la videocapilaroscopia como un marcador diagnóstico. Pero además en varios estudios se ha observado la relación de los cambios capilaroscópicos, tanto cuantitativos como cualitativos con la presencia o asociación a ciertas complicaciones orgánicas de la enfermedad. Además se ha hallado relación tanto en la VCP basal como evolutivas con el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo los estudios longitudinales, con seguimiento a largo plazo que evalúen el valor pronóstico de esta técnica, son escasos.

La definición de factores independientes del pronóstico de las complicaciones más habituales de la enfermedad, pueden predecir con antelación la evolución que va a tener cada paciente, lo que puede permitir adelantarse a la aparición de las mismas y por tanto a un tratamiento precoz.

Son necesarios, por tanto, estudios prospectivos que permitan una correlación entre los datos capilaroscópicos, clínicos y epidemiológicos y las futuras complicaciones para una adecuada estratificación del riesgo y ajuste de tratamiento individualizado de los pacientes.

3.OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

1. Determinar el valor pronóstico de los hallazgos capilaroscópicos basales y evolutivos en una cohorte de pacientes con esclerodermia.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

2. Relacionar las alteraciones capilaroscópicas basales con parámetros cuantitativos de las pruebas de función respiratoria y ecocardiográficas.
3. Determinar el valor pronóstico en la VCP evolutiva sobre la progresión de la ES.
4. Definir factores pronósticos independientes de progresión y de las manifestaciones clínicas más habituales de la ES.

4.MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. PACIENTES

Se realizó un estudio transversal en pacientes con ES de la cohorte del Hospital Vall d'Hebron. Todos los pacientes cumplieron los criterios de clasificación de ES de LeRoy, *et al.* (43) y/o también se evaluó el cumplimiento de los criterios de clasificación del ACR/EULAR de 2013 (117). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Clínica (PG (AG) 4/2015), y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para su participación. La VCP se realizó de forma consecutiva en 152 pacientes durante un período de 12 meses. Se practicaron las PFR y ecocardiografía en el momento de la VCP, o en un período previo o posterior no superior a 3 meses. Se excluyeron trece pacientes con menos de ocho campos de pliegues periungueales explorados y otros cinco pacientes por ser receptores de trasplante pulmonar. Finalmente, se seleccionaron 134 pacientes con ES para el análisis. El inicio de la enfermedad se describió como la fecha del primer síntoma atribuible a la ES, incluido el fenómeno de Raynaud (FR). Todos los datos clínicos, analíticos (incluyendo perfil de autoanticuerpos) o de parámetros de exploraciones complementarias se recopilaron en el momento de la VCP.

En el seguimiento, los pacientes se sometieron a controles médicos cada 6-12 meses, con analítica sanguínea, PFR y ecocardiografía anual.

4.1.1. Manifestaciones clínicas.

4.1.1.1. Afección cutánea.

Los subtipos cutáneos se definieron como anteriormente (37), de acuerdo con la extensión de la esclerosis cutánea:

- ES cutánea limitada (EScl), si la esclerosis cutánea era distal a los codos y las rodillas, pudiendo afectar a la cara.
- ES cutánea difusa (EScd), si la esclerosis cutánea se extendía proximalmente a los codos o las rodillas.
- Esclerodermia *sine scleroderma* (ESss), si no había afección cutánea.

4.1.1.2. Afección vascular

Se define como la presencia de fenómeno de Raynaud, telangiectasias UD y calcinosis.

4.1.1.3. Afección renal

Se define como la aparición de nueva crisis renal esclerodémica.

4.1.1.4. Afección pulmonar

Se consideró afección pulmonar a la presencia de HAP y/o EPI. Se definió la EPI como la evidencia radiológica de la afección intersticial en la TCAR examinada por un radiólogo de tórax experto (165). La HAP se definió como la presión arterial pulmonar media (PAPm) \geq 25 mmHg con presión capilar pulmonar (PCP) \leq 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar (RVP) $>$ 3 unidades Wood en el cateterismo cardíaco derecho (CCD) (73, 166).

4.1.1.5. Afección cardíaca

La afección cardíaca se definió como derrame pericárdico pasado o actual, FEVI $<$ 50%, cardiopatía isquémica macrovascular o microvascular sin factores de riesgo cardiovascular (FRCV), alteraciones de la conducción, disfunción diastólica sin FRCV o regurgitación mitral sin FRCV (167).

4.1.1.6. Afección osteomuscular

Se definió la afección músculo-esquelética como la presencia de artritis, roces tendinosos, contracturas articulares o miositis.

4.1.1.7. Afección gastrointestinal

La enfermedad GI asociada a ES se estableció si se presentaba cualquiera de los siguientes: dismotilidad esofágica, GAVE, dismotilidad gástrica o intestinal, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, pseudoobstrucción intestinal o disfunción del esfínter anal.

4.1.1.8. Síndromes de solapamiento

Se define como la coexistencia de otra enfermedad autoinmune cumpliendo los criterios clasificatorios de la misma.

4.1.2. Parámetros analíticos

Los ANA se evaluaron mediante IFI utilizando la línea celular HEp 2. Los ACA se describieron mediante IFI y los anticuerpos anti-topo I se determinaron mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Se realizó un inmunoblot en línea comercial para detectar las proteínas A y B del anti-centrómero, los anticuerpos anti-RNAPIII y anti-PM/Scl (EUROLINE Systemic Sclerosis (Nucleoli) Profile (IgG), Euroimmun, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

4.1.3. Pruebas de función respiratoria

Las PFR completas, incluyendo el porcentaje de la capacidad vital forzada predicha (FVC%) y el porcentaje de la capacidad de difusión de monóxido de carbono predicha (DLCO%), se determinaron utilizando el equipo MasterLab (MasterLab, Jaegger, Alemania), siguiendo las recomendaciones ATS/ERS (168) en los tres meses anteriores o posteriores a la realización de la VCP.

Se evaluó la proporción de pacientes con PFR disminuidas considerando una FVC < 70% y una DLCO < 60%.

4.1.4. Ecocardiografía.

La ecocardiografía fue realizada en los tres meses anteriores o posteriores a la realización de la VCP por un ecocardiografista experimentado utilizando un sistema Vivid E9 (General Electric Vingmed, Horten, Noruega), de acuerdo con las guías de consenso (169). Se midieron la FEVI, la excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE), la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs), la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) y la presencia de otros signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar (HP). Con el fin de evitar la pérdida de información de datos sobre pacientes sin VRT medible, se creó la variable "VRT \geq 2.9 m/s u otros signos de HP por ecocardiografía" (166).

4.2. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO VIDEOCAPILAROSCÓPICO

Cada paciente fue aclimatado durante al menos 20 min a una temperatura ambiente de 20-24°C antes del examen.

Tras ello el paciente se sitúa sentado, con la mano a la altura del corazón y frente al capilaroscopio, apoyando la palma de la mano sobre la superficie de observación y evitando al máximo los movimientos. El eje vertical del objetivo debe ser perpendicular a la superficie a examinar.

La VCP se realizó con un adaptador de contacto estudiando la región media del pliegue periungueal del segundo al quinto dedo de ambas manos. Se colocó una gota de aceite de inmersión sobre la zona periungueal a observar, con el fin de aumentar la visibilidad de los capilares.

Los pliegues periungueales se examinaron con un videocapilaroscopio digital Optilia (Optilia Instruments AB, Sollentuna, Suecia) con un aumento fijo de 200x y una lámpara LED por el mismo operador que no conocía las condiciones clínicas de los pacientes. Se utilizó el software Optipix Lite (Optilia Instruments AB, Sollentuna, Suecia) para la visualización de la primera línea de capilares en imágenes consecutivas de 1 mm de

ancho. Se tomaron dos imágenes en cada dedo, aunque cuando no era posible evaluar un dedo, se tomaron imágenes adicionales en otros dedos. Los pacientes con menos de ocho imágenes fueron excluidos del estudio. El investigador AS-O realizó análisis cuantitativos y cualitativos de las imágenes de forma ciega a los datos clínicos. La fiabilidad interobservador y la reproducibilidad intraobservador también se exploraron con un tamaño de muestra calculado de 45 pacientes. Esta muestra fue seleccionada al azar y evaluada a ciegas una vez por el investigador AG-DC para calcular la fiabilidad interobservador. Posteriormente, para estimar la reproducibilidad intraobservador, los investigadores AS-O y AG-DC realizaron una segunda ronda de forma independiente con un intervalo de tiempo mínimo de 2 semanas entre ambas mediciones.

La VCP cuantitativa se llevó a cabo de acuerdo con las definiciones previas como sigue:

- i. Densidad capilar, número de capilares medidos en la fila distal siguiendo el método de $> 90^\circ$ entre capilares (130).
- ii. Dilatación capilar, aumento del diámetro capilar $> 20 \mu\text{m}$.
- iii. Megacapilar, una dilatación capilar $> 50 \mu\text{m}$.
- iv. Microhemorragia, depósitos de hemosiderina distales al asa capilar en forma de semilunas.
- v. Tortuosidad, deformidad del asa capilar con ramas curvas que sin embargo no pierden el eje central.
- vi. Neoangiogénesis, capilar de cuyo eje central surgen ramas laterales o ramificado, desorganizado o arborescente (136, 138, 139).

La media de cada característica capilaroscópica se calculó a partir de la suma de imágenes consecutivas para cada dedo. Posteriormente, se sumaron los valores promedio de los ocho dedos y se dividieron por el número de dedos estudiados. El valor resultante indicó el número de esta característica capilaroscópica ajustada por cada milímetro del pliegue ungueal.

El análisis cualitativo de VCP de las imágenes se realizó siguiendo los patrones de capilaroscopia descritos por Cutolo, *et al.* (138):

- **Patrón normal o inespecífico:** sin alteraciones capilaroscópicas o presencia de mínimas alteraciones capilares no patológicas.
- **Patrón temprano:** caracterizado por la presencia de pocos capilares dilatados o megacapilares, pocas microhemorragias capilares, con distribución capilar relativamente bien preservada, sin pérdida de capilares.
- **Patrón activo:** caracterizado por la presencia de dilataciones o megacapilares frecuentes, microhemorragias frecuentes, pérdida moderada de capilares con alguna

área avascular, desestructuración leve de la arquitectura capilar, con algunos o sin capilares ramificados o neoangiogénesis.

- **Patrón tardío:** caracterizado por dilataciones irregulares de los capilares, pocos o ningún megacapilar, ausencia de microhemorragias, abundante pérdida de capilares con áreas avasculares extensas, amplia desestructuración de la arquitectura capilar, con frecuentes capilares ramificados o neoangiogénesis

Para el estudio de la VCP durante el seguimiento, se seleccionaron los pacientes en los que se repitió dicha técnica, a criterio del médico tratante sin una periodicidad establecida, a lo largo de la evolución y se analizó el número de VCP durante el mismo, y la aparición “de novo” o aumento de forma cualitativa de alteraciones capilares tales como:

- a. Pérdida capilar, disminución del número de capilares < 9 por mm o presencia áreas avasculares.
- b. Dilataciones capilares.
- c. Megacapilares.
- d. Microhemorragias.
- e. Tortuosidades.
- f. Neoangiogénesis.
- g. La combinación de pérdida capilar o neoangiogénesis.

Se valoró la presencia de al menos un cambio cualitativo de los mencionados anteriormente respecto de la VCP basal, denominándose “cambios en la VCP”.

Además se identificaron los patrones capilaroscópicos de Cutolo durante el seguimiento y la progresión del mismo respecto del patrón basal.

4.3. PROGRESIÓN DE LA ESCLERODERMIA DURANTE LA EVOLUCIÓN

Se valoró la progresión de la ES durante el seguimiento de diferentes maneras:

- *Progresión global de la enfermedad*, definida como el desarrollo de una de las siguientes:
 - i. Progresión de la piel, incremento de > 5 unidades en el mRSS o cambio de subtipo cutáneo de ESss a EScl.
 - ii. Afección musculoesquelética nueva o diferente a la basal, como artritis, roces tendinosos, contracturas articulares o miositis.
 - iii. Aparición de EPI, aparición de infiltrados intersticiales en el TCAR.
 - iv. Aparición de HAP.
 - v. Aparición de crisis renal esclerodérmica (CRE).
 - vi. Afección GI nueva o diferente a la basal: esofágica, gástrica o intestinal.

- vii. Aparición de nuevas UD.
- viii. Afección cardíaca nueva o diferente a la basal, como pericárdica, FEVI < 50%, cardiopatía isquémica macrovascular sin FRCV, cardiopatía isquémica microvascular sin FRCV, alteraciones de la conducción eléctrica, DDVI sin FRCV o insuficiencia mitral sin FRCV.
- ix. Progresión de la enfermedad pulmonar intersticial, como disminución relativa de la FVC > 10%.
- x. Necesidad de oxigenoterapia domiciliaria.
- xi. Trasplante pulmonar.
- xii. Muerte.
 - *Progresión de las úlceras digitales*, como aparición de nuevas o empeoramiento de las úlceras previas.
 - *Progresión de la EPI*, definida como disminución relativa de la FVC > 10%
 - *Progresión pulmonar de forma combinada*, mediante la una variable definida como nueva EPI, nueva HAP, disminución relativa de la FVC > 10%, necesidad de oxigenoterapia domiciliaria, trasplante pulmonar o muerte.
 - *Muerte*.

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la estadística descriptiva, los datos cualitativos se expresaron como número y proporción, los datos cuantitativos continuos como media y desviación estándar (DE) después de aprobar el test de distribución normal y las variables cuantitativas no normales se describieron como mediana y rango intercuartílico (RIC). La distribución normal se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes, para los datos cualitativos se utilizó la prueba de χ^2 (chi-cuadrado) y la prueba exacta de Fisher, en el caso de los datos cuantitativos con distribución normal se utilizó la prueba t-Student y para los que no presentaban una distribución normal la prueba U de Mann-Whitney.

Para analizar la fiabilidad interobservador y la reproducibilidad intraobservador, se calculó un tamaño de muestra de 45 pacientes, en relación a dos observadores (AS-O y AG-DC), con un poder del 80% para detectar que un coeficiente de correlación intraclass (CCI) de 0.7 era significativamente mayor que 0.45 (170, 171). El valor de 0.45 se seleccionó arbitrariamente como el límite de fiabilidad más bajo aceptable. Las características cuantitativas de VCP se evaluaron como el número por milímetro y se determinaron mediante el CCI, mientras que las características cualitativas de VCP se evaluaron mediante el coeficiente *kappa* de Cohen. La medida del acuerdo del

observador se definió como se describe en la literatura: < 0.00 = pobre; $0.00-0.20$ = leve; $0.21-0.40$ = regular; $0.41-0.60$ = moderado; $0.61-0.80$ = sustancial y $0.81-1.00$ = casi perfecto (172).

Se realizaron pruebas de regresión lineal múltiple para determinar la asociación con FVC y DLCO. Los modelos multivariantes para FVC incluyeron características de VCP, edad en VCP, tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta VCP, subtipo cutáneo, ESCd, sexo, infiltrado intersticial en TCAR, diferentes autoanticuerpos y UD. Para los modelos DLCO, también se introdujeron FVC, HAP confirmada por CCD, $VRT \geq 2.9$ m/s u otros signos HP por ecocardiografía. Un valor $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Para el estudio de los candidatos a predictores de progresión orgánica según el resultado de la VCP basal se determinó el análisis univariante y multivariante por regresión de Cox. En los modelos multivariantes fueron introducidas las variables estadísticamente significativas en el modelo univariante.

El análisis estadístico se realizó con SPSS 20.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.)

5.RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y CAPILAROSCÓPICAS DE LA COHORTE DE PACIENTES CON ES

Se incluyeron un total de 134 pacientes, con predominio de sexo femenino (113, 84.3%) (Tabla A). La edad media (\pm DE) de inicio de la ES era de 38.5 ± 15.7 años, perteneciendo un 20.9% al subtipo EScd, un 65.7% al EScl y un 13.4% al ESss. La edad de los pacientes en la primera capilaroscopia fue 54.7 ± 14.4 años, con un retraso de 16 ± 12.6 años entre el primer síntoma de ES y la primera VCP. Si tomamos el primer síntoma no-FR, el tiempo era de 10.9 ± 9.9 años. La mayoría de los pacientes, 121 (90.2%), cumplían los criterios ACR/EULAR de 2013.

En relación a los autoanticuerpos, 49 pacientes (36.6%) presentaban positividad para ACA, 31 pacientes (23.1%) para anti-topo I, 14 pacientes (10.4%) para anti-RNAPIII y 11 (8.2%) para anti-PM/ScI.

Respecto de los síntomas, la afección vascular estaba presente en forma de: FR en 132 pacientes (98.5%), telangiectasias en 97 (72.4%), UD en 62 (46.3%) y calcinosis en 29 pacientes (21.6%). En cuanto a la afección renal, 2 pacientes habían sufrido una CRE previamente (1.5%). La afección pulmonar estaba presente en forma de EPI en 58 pacientes (43.3%), y en forma de HAP en 11 (8.2%). La afección cardiaca se encontraba en 103 pacientes (76.9%). En 40 pacientes se objetivó afección músculo-esquelética (29.9%), siendo en forma de artritis en 24 pacientes (17.9%), roces tendinosos en 3 pacientes (2.2%), contracturas articulares en 11 pacientes (8.2%) y en forma de miositis en 11 pacientes (8.2%). En cuanto a la afección gastrointestinal se encontraba presente en 110 pacientes (82.1%), siendo la más frecuente la afección esofágica en 104 pacientes (77.6%), la afección gástrica en 24 pacientes (17.9%) y la intestinal en 20 pacientes (14.9%). En un total de 19 pacientes (14.1%) se identificaron síndromes de solapamiento.

Para valorar la funcionalidad pulmonar se realizaron PFR de forma basal que mostraron una media (\pm DE) de FVC de 80.8% (\pm 20.1), 42 pacientes (31.3%) tenían una FVC < 70% (Tabla B). En relación a la DLCO la media fue de 66.2% (\pm 23.7), presentando una DLCO < 60% 44 pacientes (32.8%) y la media del cociente FVC/DLCO fue de 1.5 (\pm 0.4). En cuanto a la ecocardiografía (Tabla B) mostró un valor promedio de FEVI de 61.8% (\pm 6.2), TAPSE 21.9 mm (\pm 3.3), PAPs de 30.7 mmHg (\pm 12), VRT \geq 2.9 m/s u otros signos de HP por ecocardiografía en 14 pacientes (10.4%), insuficiencia mitral en 61.2% de pacientes, DD del VI en el 47% y derrame pericárdico en el 9.7%.

Tabla A. Características demográficas, clínicas e inmunológicas de los pacientes con ES.	
	Total (n = 134, 100%)
Edad al inicio ES, años	38.5 (± 15.7)
Edad de VCP, años	54.7 (± 14.4)
Subtipos cutáneos EScd / EScl / ESss	28 (20.9%) / 88 (65.7%) / 18 (13.4%)
Tiempo entre primer síntoma y VCP, años	16.0 (± 12.6)
Tiempo entre primer síntoma no-FR y VCP, años	10.9 (± 9.9)
Cumplimiento criterios ACR/EULAR 2013	121 (90.2%)
ACA / ATA / anti-RNA pol III / anti-PM/Scl	49 (36.6%) / 31 (23.1%) / 14 (10.4%) / 11 (8.2%)
Afección Vascular	
Fenómeno Raynaud	132 (98.5%)
Telangiectasias	97 (72.4%)
Úlceras digitales	62 (46.3%)
Calcinosis	29 (21.6%)
Afección renal	
Crisis renal esclerodérmica	2 (1.5%)
Afección pulmonar	
Enfermedad pulmonar intersticial	58 (43.3%)
Hipertensión arterial pulmonar	11 (8.2%)
Afección cardiaca	
Afección músculo-esquelética	40 (29.9%)
Artritis	24 (17.9%)
Roces tendinosos	3 (2.2%)
Contracturas articulares	11 (8.2%)
Miositis	11 (8.2%)
Afección Gastrointestinal	
Afección esofágica	104 (77.6%)
Afección gástrica	24 (17.9%)
Afección intestinal	20 (14.9%)
Síndromes de solapamiento	19 (14.1%)

Datos mostrados como media (± desviación estándar, DE) para variables continuas y como número (%) para las categóricas.
VCP: videocapilaroscopia; EScd: esclerodermia difusa; EScl: esclerodermia limitada; ESss: esclerodermia *sine scleroderma*, FR: Fenómeno de Raynaud; ACA: anticuerpos anti-centrómero; ATA: anti-topoisomerasa I

Tabla B. Pruebas de función respiratoria y ecocardiografía basales en la videocapilaroscopia.

	N	
<u>Pruebas de función respiratoria</u>		
FVC, % predicho	134	80.8 (± 20.1)
FVC < 70%	134	42 (31.3%)
DLCO, % predicho	134	66.2 (± 23.7)
DLCO < 60%	134	44 (32.8%)
FVC%/DLCO%	134	1.5 (± 0.4)
<u>Ecocardiografía</u>		
FEVI, %	134	61.8 (± 6.2)
TAPSE, mm	134	21.9 (± 3.3)
PAPs, mmHg	96	30.7 (± 12.0)
VRT, m/s	96	2.8 (± 0.3)
VRT ≥ 2.9m/s u otros signos de HP	134	14 (10.4%)
Insuficiencia mitral	134	82 (61.2%)
Disfunción diastólica del VI	134	63 (47.0%)
Derrame pericárdico	134	13 (9.7%)
Datos mostrados como media (± desviación estándar, DE) para variables continuas y como número (%) para las categóricas. FVC: capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.		

5.1.1. Hallazgos de la VCP basal

Se analizaron un total de 2186 imágenes en el total de los 134 pacientes estudiados, con una media (± DE) de imágenes por paciente de 16.3 (± 5.0).

El estudio VCP cuantitativo del total de pacientes mostró que por milímetro de lecho periungueal la densidad capilar era de mediana (RIC) de 5.44/mm (4.33 – 6.74) (Tabla C). Por orden de frecuencia las alteraciones capilaroscópicas halladas fueron 0.84/mm (0.38 – 1.57) dilataciones, 0.61/mm (0.24 – 1.42) tortuosidades, 0.36/mm (0.14 – 0.9) neoangiogénesis, 0.28/mm (0.03 – 0.89) megacapilares, 0.12/mm (0.00 – 0.38) microhemorragias.

Respecto del estudio cualitativo según los patrones de Cutolo, el 11.2% de pacientes presentaban un patrón normal o inespecífico, un 17.2% un patrón temprano, un 44.0% activo y un 27.6% uno tardío.

Tabla C. Características videocapilaroscópicas basales

	Total (n = 134)
<i>Hallazgos VCP cuantitativa</i>	
Densidad capilar, n ^a	5.44 (4.33 – 6.74)
Dilataciones capilares, n ^a	0.84 (0.38 – 1.57)
Megacapilares, n ^a	0.28 (0.03 – 0.89)
Microhemorragias, n ^a	0.12 (0.00 – 0.38)
Tortuosidades, n ^a	0.61 (0.24 – 1.42)
Neoangiogénesis, n ^a	0.36 (0.14 – 0.90)
<i>Hallazgos VCP cualitativa</i>	
Patrón de Cutolo	
Normal o inespecífico, %	15 (11.2%)
Temprano, %	23 (17.2%)
Activo, %	59 (44.0%)
Tardío, %	37 (27.6%)
^a Ajustado por milímetro de lecho ungueal. Datos mostrados como mediana (rango intercuartílico, RIC) para variables continuas y como número (%) para las categóricas.	

5.1.2. Concordancia inter e intraobservador

Con el objetivo de valorar la variabilidad y reproducibilidad de la VCP cuanti y cualitativa, se realizó el estudio de concordancia intra y extraobservador (Tabla D), siendo casi perfecto en la mayoría de parámetros cuantitativos, excepto en la neoangiogénesis que mostró una reproducibilidad interobservador sustancial (IC 95%) del 0.77 (0.58 – 0.88).

Tabla D. Concordancia inter e intraobservador

	Interobservador (IC-95%)	Intraobservador (IC 95%)
<i>CCI para hallazgos VCP cuantitativa</i>		
Densidad capilar, n ^a	0.96 (0.93 – 0.98)	0.97 (0.93 – 0.98)
Dilataciones capilares, n ^a	0.87 (0.77 – 0.93)	0.93 (0.83 – 0.97)
Megacapilares, n ^a	0.91 (0.83 – 0.95)	0.95 (0.90 – 0.97)
Microhemorragias, n ^a	0.97 (0.94 – 0.98)	0.99 (0.98 – 0.99)
Tortuosidades, n ^a	0.92 (0.85 – 0.95)	0.91 (0.69 – 0.96)
Neoangiogénesis, n ^a	0.77 (0.58 – 0.88)	0.81 (0.56 – 0.90)
<i>Coefficiente kappa de Cohen para hallazgos VCP cualitativa</i>		
Patrones Cutolo	0.83 (0.66 – 1.0)	0.81 (0.64 – 0.97)
Normal	0.92 (0.75 – 1.0)	0.83 (0.55 – 1.0)
Temprano	0.73 (0.42 – 1.0)	0.66 (0.33 – 0.99)
Activo	0.82 (0.65 – 0.99)	0.87 (0.71 – 1.0)
Tardío	0.87 (0.69 – 1.0)	0.81 (0.59 – 1.0)
IC, Intervalo de confianza; CCI: coeficiente de correlación intraclass; VCP: videocapilaroscopia.		

En el análisis de los patrones cualitativos también mostraron una reproducibilidad casi perfecta, incluso cuando cada patrón fue analizado de forma separada, con la excepción del patrón temprano que presentó una reproducibilidad interobservador sustancial con un coeficiente *kappa* de Cohen de 0.73 (0.42 – 1.0) y una repetibilidad intraobservador sustancial del 0.66 (0.33 – 0.99).

5.1.3. Tratamiento basal

Un 23.9% de los pacientes ($n = 32$) recibían corticoides y un 26.9% ($n = 36$) otros inmunosupresores, siendo el micofenolato sódico en el 17.2% de pacientes, el más utilizado (Tabla E). Respecto del tratamiento vasodilatador, los calcioantagonistas fueron el tratamiento más utilizado, en un 52.2% ($n = 70$). En cuanto a los vasodilatadores específicos, en un 25.3% de pacientes fueron utilizados, siendo bosentan el más prevalente (9.0%).

Tabla E. Tratamientos basales.	
	Total ($n = 134, 100\%$)
Corticoides	32 (23.9%)
Inmunosupresores	36 (26.9%)
Micofenolato sódico	23 (17.2%)
Ciclofosfamida ev	1 (0.7%)
Rituximab	1 (0.7%)
Micofenolato sódico y rituximab	3 (2.2%)
Azatioprina	5 (3.7%)
Tacrolimus o ciclosporina	3 (2.2%)
Calcioantagonistas	70 (52.2%)
Vasodilatadores específicos	34 (25.3%)
Bosentan	12 (9.0%)
Ambrisentan	1 (0.7%)
Sildenafil	9 (6.7%)
Sildenafil y bosentan	8 (6.0%)
Ambrisentan y tadalafilo	3 (2.2%)
Tadalafilo	1 (0.7%)
Datos mostrados como número (%) para las variables categóricas.	

5.1.4. Análisis de la VCP basal por grupos terapéuticos basales

Los pacientes tratados con corticoides mostraron menor número de megacapilares (0.10/mm vs. 0.31/mm, $p = 0.014$), y más neoangiogénesis (1.01/mm vs 0.31/mm, $p < 0.001$), siendo también más frecuente el patrón tardío de Cutolo (59.4% vs. 17.6%, $p < 0.001$) (Tabla F₁). Los pacientes tratados con inmunosupresores excluyendo los corticoides, mostraron de forma análoga una mayor neoangiogénesis (0.76/mm vs. 0.33/mm, $p = 0.006$) y fue más frecuente el patrón tardío de Cutolo (47.4% vs. 20.4%, $p = 0.002$).

En relación a los vasodilatadores, los calcioantagonistas no se asociaron con ninguna alteración capilaroscópica ni un patrón determinado (Tabla F₂). Por el contrario, los pacientes tratados con vasodilatadores específicos presentaban menor densidad capilar (5.00/mm vs. 5.62/mm, $p = 0.037$) y mayor neoangiogénesis (0.61/mm vs. 0.33/mm, $p = 0.030$). Así mismo, el uso de dichos fármacos se asoció con el patrón tardío (52.9% vs. 19.0%, $p < 0.001$) y fueron menos frecuentes los patrones temprano (5.9% vs. 21%, $p = 0.043$) y normal/inespecífico (0% vs. 15.0%, $p = 0.012$).

Tabla F1. Características videocapilaroscópicas y comparaciones entre grupos de pacientes en relación a la terapia basal.

	Corticoides		Valor P	Inmunosupresores		Valor P
	Sí (n = 32)	No (n = 102)		Sí (n = 36)	No (n = 98)	
<i>Hallazgos VCP cuantitativa</i>						
Densidad capilar, n ^a	5.06 (4.40 – 5.80)	5.61 (4.32 – 6.85)	0.078	5.41 (4.39 – 5.82)	5.48 (4.30 – 6.78)	0.329
Dilataciones capilares, n ^a	0.81 (0.17 – 1.19)	0.87 (0.40 – 1.64)	0.188	0.68 (0.19 – 1.52)	0.90 (0.44 – 1.57)	0.254
Megacapilares, n ^a	0.10 (0.00 – 0.53)	0.31 (0.06 – 1.12)	0.014	0.18 (0.00 – 0.53)	0.32 (0.04 – 1.05)	0.087
Microhemorragias, n ^a	0.08 (0.00 – 0.35)	0.14 (0.00 – 0.44)	0.151	0.17 (0.00 – 0.48)	0.12 (0.00 – 0.38)	0.749
Tortuosidades, n ^a	0.46 (0.25 – 1.19)	0.63 (0.24 – 1.51)	0.536	0.48 (0.15 – 1.44)	0.63 (0.27 – 1.34)	0.335
Neoangiogénesis, n ^a	1.01 (0.48 – 1.94)	0.31 (0.10 – 0.62)	<0.001	0.76 (0.22 – 1.57)	0.33 (0.12 – 0.67)	0.006
<i>Hallazgos VCP cualitativa</i>						
Patrón de Cutolo						
Normal o inespecífico, %	1 (3.1%)	14 (13.7%)	0.118	1 (2.8%)	14 (14.3%)	0.069
Temprano, %	2 (6.2%)	21 (20.6%)	0.061	6 (16.7%)	17 (17.3%)	0.926
Activo, %	10 (31.2%)	49 (48.0%)	0.095	12 (33.3%)	47 (48.0%)	0.131
Tardío, %	19 (59.4%)	18 (17.6%)	<0.001	17 (47.2%)	20 (20.4%)	0.002

^aAjustado por milímetro de lecho ungual.

Datos mostrados como mediana (rango intercuartílico, RIC) para variables continuas y como número (%) para las categóricas.

Tabla F₂. Características videocapilaroscópicas y comparaciones entre grupos de pacientes en relación a la terapia basal.						
	Calcioantagonistas		<i>Valor P</i>	Vasodilatadores específicos		<i>Valor P</i>
	Sí (n = 70)	No (n = 64)		Sí (n = 34)	No (n = 100)	
<i>Hallazgos VCP cuantitativa</i>						
Densidad capilar, n^a	5.45 (4.35 – 6.58)	5.45 (4.33 – 6.75)	0.692	5.00 (4.25 – 5.75)	5.62 (4.42 – 6.84)	0.037
Dilataciones capilares, n^a	0.90 (0.40 – 1.76)	0.75 (0.34 – 1.47)	0.425	0.80 (0.26 – 1.30)	0.90 (0.40 – 1.59)	0.667
Megacapilares, n^a	0.29 (0.04 – 1.02)	0.26 (0.03 – 0.70)	0.592	0.31 (0.00 – 0.70)	0.26 (0.04 – 0.94)	0.655
Microhemorragias, n^a	0.14 (0.00 – 0.50)	0.12 (0.04 – 0.37)	0.857	0.21 (0.00 – 0.43)	0.12 (0.00 – 0.38)	0.362
Tortuosidades, n^a	0.50 (0.23 – 1.27)	0.66 (0.26 – 1.55)	0.314	0.42 (0.19 – 1.18)	0.66 (0.28 – 1.54)	0.121
Neoangiogénesis, n^a	0.36 (0.14 – 1.00)	0.37 (0.13 – 0.78)	0.948	0.61 (0.21 – 1.64)	0.33 (0.13 – 0.76)	0.030
<i>Hallazgos VCP cualitativa</i>						
Patrón de Cutolo						
Normal o inespecífico, %	7 (10.0%)	8 (12.8%)	0.647	0 (0%)	15 (15.0%)	0.012
Temprano, %	11 (15.7%)	12 (18.8%)	0.642	2 (5.9%)	21 (21.0%)	0.043
Activo, %	35 (50.0%)	24 (37.5%)	0.145	14 (41.2%)	45 (45.0%)	0.698
Tardío, %	17 (24.3%)	20 (31.2%)	0.368	18 (52.9%)	19 (19.0%)	<0.001
^a Ajustado por milímetro de lecho ungueal. Datos mostrados como mediana (rango intercuartílico, RIC) para variables continuas y como número (%) para las categóricas.						

5.2. ESTUDIO I

ANÁLISIS DE LA VCP BASAL DEPENDIENDO DE LA AFECCIÓN PULMONAR

Los pacientes con EPI (Tabla G) presentaron menor densidad capilar (mediana de 4.86/mm vs 5.88/mm, $p = 0.005$) y mayor frecuencia de neoangiogénesis (0.56/mm vs. 0.31/mm, $p = 0.005$) respecto de los pacientes sin EPI. También presentaban más frecuentemente un patrón tardío de Cutolo (39.7% vs. 18.4%, $p = 0.006$).

Los pacientes con HAP presentaron mayor número de neoangiogénesis (0.70/mm vs. 0.33/mm, $p = 0.007$), con una tendencia a presentar un patrón tardío en la capilaroscopia cualitativa (54.5% vs. 24.8%, $p = 0.069$).

En el estudio de la VCP cualitativa en relación con los resultados de las PFR se objetivó que tanto los valores de FVC y $FVC < 70\%$, como de la DLCO y $DLCO < 60\%$ eran más bajos en los pacientes con patrón tardío de Cutolo respecto del resto de patrones, de forma estadísticamente significativa.

Al realizar el análisis de acuerdo a los datos ecocardiográficos basales, únicamente se encontró una mayor proporción de $VRT \geq 2.9\text{m/s}$ u otros signos de HP en la ecocardiografía en los pacientes con patrón tardío respecto al resto de patrones, siendo estadísticamente significativo ($p = 0.003$).

Tabla G. Características videocapilaroscópicas y comparaciones entre grupos de pacientes dependiendo de la afección pulmonar.

	Total (n = 134)	Comparaciones EPI		Valor P	Comparaciones HAP		Valor P
		EPI (n = 58)	No EPI (n = 76)		HAP (n = 11)	No HAP (n = 123)	
<u>Hallazgos VCP cuantitativa</u>							
Densidad capilar, n ^a	5.44 (4.33 – 6.74)	4.86 (4.14 – 5.80)	5.88 (4.74 – 6.85)	0.005	5.47 (5.00 – 5.83)	5.42 (4.31 – 6.74)	0.997
Dilataciones capilares, n ^a	0.84 (0.38 – 1.57)	0.84 (0.31 – 1.53)	0.85 (0.39 – 1.58)	0.738	0.56 (0.25 – 0.93)	0.91 (0.40 – 1.61)	0.128
Megacapilares, n ^a	0.28 (0.03 – 0.89)	0.26 (0.00 – 0.64)	0.30 (0.04 – 1.07)	0.362	0.06 (0.00 – 0.40)	0.29 (0.03 – 1.02)	0.167
Microhemorragias, n ^a	0.12 (0.00 – 0.38)	0.12 (0.00 – 0.38)	0.13 (0.00 – 0.42)	0.735	0.06 (0.00 – 0.22)	0.14 (0.00 – 0.40)	0.101
Tortuosidades, n ^a	0.61 (0.24 – 1.42)	0.45 (0.19 – 1.31)	0.72 (0.28 – 1.49)	0.216	0.63 (0.25 – 1.71)	0.59 (0.23 – 1.43)	0.773
Neoangiogénesis, n ^a	0.36 (0.14 – 0.90)	0.56 (0.23 – 1.28)	0.31 (0.12 – 0.62)	0.005	0.70 (0.47 – 1.80)	0.33 (0.12 – 0.78)	0.007
<u>Hallazgos VCP cualitativa</u>							
Patrón de Cutolo							
Normal o inespecífico, %	15 (11.2%)	4 (6.9%)	11 (14.5%)	0.168	0 (0%)	15 (12.8%)	0.360
Temprano, %	23 (17.2%)	8 (13.8%)	15 (19.7%)	0.366	1 (9.1%)	21 (17.9%)	0.688
Activo, %	59 (44.0%)	23 (39.7%)	36 (47.4%)	0.373	4 (36.4%)	52 (44.4%)	0.755
Tardío, %	37 (27.6%)	23 (39.7%)	14 (18.4%)	0.006	6 (54.5%)	29 (24.8%)	0.069

^aAjustado por milímetro de lecho ungueal.
Datos mostrados como mediana (rango intercuartílico, RIC) para variables continuas y como número (%) para las categóricas. EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HAP: Hipertensión arterial pulmonar.

Tabla H. Asociación entre parámetros VCP cualitativa y parámetros de PFR y ecocardiografía					
	Patrón de Cutolo				
	Normal (n = 15)	Temprano (n = 23)	Activo (n = 59)	Tardío (n = 37)	Valor P
<u>Pruebas de función respiratoria</u>					
FVC, % predicho	89.1 (± 20.3)	82.3 (± 17.2)	85.3 (± 18.3)	69.6 (± 20.7)	<0.001*
FVC < 70%	3 (20.0%)	6 (26.1%)	12 (20.3%)	21 (56.8%)	<0.001*
DLCO, % predicho	77.3 (± 20.8)	71.4 (± 27.5)	68.6 (± 20.4)	54.2 (± 23.3)	0.001*
DLCO < 60%	2 (13.3%)	7 (30.4%)	16 (28.1%)	19 (54.3%)	0.003*
FVC%/DLCO%	1.2 (± 0.2)	1.2 (± 0.6)	1.3 (± 0.4)	1.5 (± 0.6)	0.283
<u>Ecocardiografía</u>					
FEVI, %	60.7 (± 3.8)	61.2 (± 6.9)	62.7 (± 5.7)	61.3 (± 7.5)	0.883*
TAPSE, mm	22.1 (± 3.0)	22.0 (± 3.1)	22.3 (± 3.4)	21.4 (± 3.7)	0.443*
PAPs, mmHg	26.0 (± 4.9)	27.6 (± 6.9)	31.2 (± 14.9)	33.3 (± 11.7)	0.076*
VRT, m/s	2.3 (± 0.3)	2.3 (± 0.3)	2.4 (± 0.6)	2.5 (± 0.5)	0.254*
VRT ≥ 2.9m/s u otros signos de HP	0 (0%)	0 (0%)	5 (8.5%)	9 (24.3%)	0.003
<p>Datos mostrados como media (± desviación estándar, DE) para variables continuas y como número (%) para variables categóricas. FVC: capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.</p> <p>*comparaciones del patrón tardío vs. normal-inespecífico, temprano o activo</p>					

5.2.1. Análisis de regresión lineal múltiple para identificar factores asociados a los parámetros funcionales respiratorios

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para comprobar qué hallazgos de la VCP se relacionaban de forma independiente con las variables pulmonares.

5.2.1.1. Valoración de la VCP cualitativa como factor determinante

En la Tabla I se pueden observar los hallazgos cuando se usó la FVC como variable dependiente. En el análisis realizado incluyendo las diferentes variables y los patrones capilaroscópicos, se observó que el sexo masculino, el patrón intersticial en la TCAR y el patrón tardío de Cutolo se asociaban al deterioro de los valores de la FVC, de tal manera que los pacientes con este patrón capilaroscópico presentaban una disminución del 14.3% en el valor de la misma. La presencia de ACA tenía tendencia a ser un factor protector ($p = 0.051$). Con respecto de la DLCO ninguno de los patrones cualitativos se relacionó de forma independiente con este parámetro, sin embargo la presencia de UD, la presencia de patrón intersticial en la TCAR, la HAP y la $VRT \geq 2.9\text{m/s}$ u otros signos de HP en la ecocardiografía, se identificaron como factores independientes de correlación con la disminución de la DLCO.

Tabla I. Análisis de regresión lineal múltiple de los parámetros funcionales respiratorios según la videocapilaroscopia cualitativa.

	B	IC 95%	Valor P
<i>FVC como variable dependiente</i>			
Sexo masculino	-12.3	-21.0 – -3.5	0.006
Infiltrado intersticial en TCAR	-13.5	-20.2 – -6.7	< 0.001
Positividad ACA	8.6	-0.1 – 17.4	0.051
Patrón tardío de Cutolo	-14.3	-26.1 – -2.5	0.018
<i>DLCO como variable dependiente</i>			
Úlceras digitales	-8.3	-14.8 – -1.8	0.013
Infiltrado intersticial en TCAR	-9.8	-16.8 – -2.8	0.006
FVC	0.5	0.3 – 0.7	< 0.001
HAP confirmada por CCD	-14.1	-26.8 – -1.5	0.028
VRT $\geq 2.9\text{m/s}$ u otros signos de HP	-14.9	-26.8 – -3.0	0.014
Solo se muestran las variables con significación estadística o tendencia significativa. B: coeficiente de regresión; IC: Intervalo de confianza; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; CCD: cateterización de corazón derecho; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea; HP, Hipertensión pulmonar.			

5.2.1.2. Valoración de la VCP cuantitativa como factor determinante

Al incluir en el modelo las variables de la VCP cuantitativa (Tabla J) se objetivó que el sexo masculino y tanto la presencia de un mayor número de capilares con neoangiogénesis como de un patrón intersticial en la TCAR, eran factores pronósticos asociados al deterioro de los valores de FVC. La positividad a los ACA se identificó como un factor protector. En el análisis se observó que por cada capilar con neoangiogénesis visualizado de media en 1 mm de lecho periungueal, la FVC estaba reducida en un 7.3%.

Al utilizar la DLCO como variable dependiente se obtuvo que la disminución de la misma se relaciona con una menor FVC, la presencia de mayor número de megacapilares y menor número de dilataciones capilares, así como la presencia de patrón intersticial en la TCAR, la HAP confirmada por CCD y la VRT ≥ 2.9 m/s u otros signos de HP en la ecocardiografía. De forma análoga a la FVC, por la presencia de cada capilar dilatado de media por 1 mm de lecho periungueal, la DLCO era un 7.8% mayor, sin embargo, estaba disminuida un 11.8% por cada megacapilar en dicho mm.

Tabla J. Análisis de regresión lineal múltiple de los parámetros funcionales respiratorios según la videocapilaroscopia cuantitativa

	B	IC 95%	Valor P
<i>FVC como variable dependiente</i>			
Sexo masculino	-11.0	-19.2 – -2.9	0.008
Infiltrado intersticial en TCAR	-14.8	-21.1 – -8.4	< 0.001
Positividad ACA	7.2	0.1 – 14.3	0.045
Neoangiogénesis /mm	-7.3	-11.0 – -3.6	< 0.001
<i>DLCO como variable dependiente</i>			
Úlceras digitales	-6.7	-13.6 – 0.1	0.056
Infiltrado intersticial en TCAR	-9.4	-16.4 – -2.5	0.008
FVC	0.5	0.3 – 0.7	< 0.001
HAP confirmada por CCD	-14.3	-26.9 – -1.6	0.027
VRT ≥ 2.9m/s u otros signos de HP	-16.4	-28.3 – -4.6	0.007
Dilataciones capilares	7.8	1.1 – 14.4	0.021
Megacapilares	-11.8	-21.4 – -2.2	0.016

Solo se muestran las variables con significación estadística o tendencia significativa
 B: coeficiente de regresión; IC: Intervalo de confianza; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; CCD: cateterización de corazón derecho; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea; HP, Hipertensión pulmonar.

5.3. ESTUDIO II

ANÁLISIS DE LA VCP BASAL EN RELACIÓN CON LA PROGRESIÓN DE LA ESCLERODERMIA

Se realizó el seguimiento de los 134 pacientes durante un total de 51.2 meses de mediana, con un RIC de 37.6 – 56.3 meses.

Un 50% (67/134 pacientes) de los pacientes estudiados presentaron una progresión global de la enfermedad, definida como el desarrollo de una de las siguientes: progresión de la piel (3/131 pacientes, 2,3%) (incremento de > 5 unidades en el mRSS o cambio de subtipo cutáneo de ESss a EScl); afección musculoesquelética nueva o diferente a la basal (8/134 pacientes, 6.0%) (como artritis (3/111 pacientes, 2.7%), roces tendinosos, contracturas articulares (1/123 pacientes, 0.8%) o miositis (4/128 pacientes, 3.1%)); aparición de EPI (aparición de infiltrados intersticiales en el TCAR) (1/76 pacientes, 1.3%); aparición de HAP (3/123 pacientes, 2.4%); aparición de CRE; afección GI nueva o diferente a la basal (esofágica, gástrica o intestinal) (20/134 pacientes, 14.9%); aparición de nuevas UD (15/134 pacientes, 11.2%); afección cardíaca nueva o diferente a la basal (pericárdica, FEVI < 50%, cardiopatía isquémica macrovascular sin FRCV, cardiopatía isquémica microvascular sin FRCV, alteraciones de la conducción eléctrica, DDVI sin FRCV o insuficiencia mitral sin FRCV) (7/134 pacientes, 5.2%); progresión de la enfermedad pulmonar intersticial, como disminución relativa de la FVC > 10% (29/121 pacientes, 24%) y/o necesidad de oxigenoterapia domiciliaria o trasplante pulmonar después de la realización de la primera VCP (Tabla K). Ninguno de los pacientes de la cohorte presentó una nueva CRE a lo largo de la evolución, observando una mortalidad del 10.4% (14/134 pacientes).

En el análisis de la VCP cualitativa se observó que un 26.7% de pacientes con un patrón normal basal, un 43.5% con patrón temprano, un 42.4% con patrón activo y un 75.7% con patrón tardío progresaron. La proporción de pacientes que progresó con patrón tardío respecto del resto de patrones fue estadísticamente significativo ($p < 0.001$), por lo que consideramos que el patrón tardío es un factor de progresión global de la enfermedad.

Dado que en la definición de progresión de la enfermedad se incluyen diversas afecciones, realizamos un desglose de las mismas para discernir aquellas que presentaban un mayor peso en la progresión global. El patrón tardío se relacionó con una mayor afección músculo-esquelética bien de nueva aparición o diferente a la basal (6/37, 16.2%, $p = 0.006$), sobre todo en forma de artritis (3/27, 11.1%, $p = 0.013$) y miositis (3/36, 8.3%, $p = 0.067$); además presentaron más frecuentemente la aparición

Tabla K: Distribución de progresión de la enfermedad durante el seguimiento entre pacientes con diferentes patrones de VCP basal

	Patrón Cutolo					Valor p*
	Total (n = 134)	Normal (n = 15)	Temprano (n = 23)	Activo (n = 59)	Tardío (n = 37)	
Progresión global de la enfermedad	67/134 (50%)	4/15 (26.7%)	10/23 (43.5%)	25/59 (42.4%)	28/37 (75.7%)	< 0.001
Progresión de la piel	3/131 (2.3%)	0/15 (0%)	0/22 (0%)	2/57 (3.5%)	1/37 (2.7%)	1.000
Afección musculoesquelética nueva o diferente a la basal	8/134 (6%)	1/15 (6.7%)	0/23 (0%)	1/59 (1.7%)	6/37 (16.2%)	0.006
Artritis	3/111 (2.7%)	0/14 (0%)	0/19 (0%)	0/51 (0%)	3/27 (11.1%)	0.013
Roces tendinosos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Contracturas articulares	1/123 (0.8%)	0/15 (0%)	0/23 (0%)	1/55 (1.8%)	0/30 (0%)	1.000
Miositis	4/128 (3.1%)	1/15 (6.7%)	0/23 (0%)	0/54 (0%)	3/36 (8.3%)	0.067
Nueva EPI	1/76 (1.3%)	0/11 (0%)	0/15 (0%)	1/36 (2.8%)	0/14 (0%)	1.000
Nueva HAP	3/123 (2.4%)	0/15 (0%)	1/22 (4.5%)	2/55 (3.6%)	0/31 (0%)	0.571
Nueva CRE	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Afección gastrointestinal nueva o diferente a la basal	20/134 (14.9%)	2/15 (13.3%)	5/23 (21.7%)	5/59 (8.5%)	8/37 (21.6%)	0.179
Esofágica	10/33 (30.3%)	2/5 (40%)	4/5 (80%)	1/14 (7.1%)	3/9 (33.3%)	1.000
Gástrica	2/130 (1.5%)	0/15 (0%)	0/23 (0%)	2/55 (3.6%)	0/37 (0%)	1.000
Intestinal	9/134 (6.7%)	0/15 (0%)	2/23 (8.7%)	2/59 (3.4%)	5/37 (13.5%)	0.114
Nuevas Úlceras digitales	15/134 (11.2%)	1/15 (6.7%)	2/23 (8.7%)	4/59 (6.8%)	8/37 (21.6%)	0.029
Afección cardíaca nueva o diferente a la basal	7/134 (5.2%)	1/15 (6.7%)	1/23 (4.3%)	3/59 (5.1%)	2/37 (5.4%)	1.000
Pericárdica	2/116 (1.7%)	0/14 (0%)	0/21 (0%)	1/55 (1.8%)	1/26 (3.8%)	0.400
FEVI <50%	1/130 (0.8%)	0/15 (0%)	0/23 (0%)	0/58 (0%)	1/34 (2.9%)	0.262
Cardiopatía isquémica macrovascular sin FRCV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Cardiopatía isquémica microvascular sin FRCV	2/120 (1.7%)	0/14 (0%)	1/21 (4.8%)	0/55 (0%)	1/30 (3.3%)	0.439
Alteraciones de la conducción eléctrica	1/106 (0.9%)	0/12 (0%)	0/16 (0%)	1/54 (1.9%)	0/24 (0%)	1.000
Disfunción diastólica del VI	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Insuficiencia mitral sin FRCV	2/40 (5%)	1/8 (12.5%)	0/4 (0%)	1/25 (4%)	0/3 (0%)	1.000
Progresión de la enfermedad pulmonar intersticial (disminución relativa de la FVC >10%)	29/121 (24%)	2/13 (15.4%)	5/21 (23.8%)	13/55 (23.6%)	9/32 (28.1%)	0.521
Caída FVC relativa 5-9% + DLCO >15%	10/123 (8.1%)	2/13 (15.4%)	3/21 (14.3%)	3/55 (5.5%)	2/34 (5.9%)	0.725
Caída FVC por debajo del 50%	4/110 (3.6%)	0/12 (0%)	1/20 (5%)	3/53 (5.7%)	0/25 (0%)	0.572
Oxigenoterapia domiciliaria	7/134 (5.2%)	0/15 (0%)	2/23 (8.7%)	3/59 (5.1%)	2/37 (5.4%)	1.000
Trasplante pulmonar	6/133 (4.5%)	0/15 (0%)	0/23 (0%)	3/59 (5.1%)	3/36 (8.3%)	0.343
Muerte	14/134 (10.4%)	1/15 (6.7%)	0/23 (0%)	5/59 (8.5%)	8/37 (21.6%)	0.022
Variable combinada de progresión pulmonar	45/133 (33.8%)	3/15 (20.0%)	5/23 (21.7%)	19/59 (32.2%)	18/36 (50.0%)	0.016

Datos mostrados como media (± desviación estándar, DE) para variables continuas. *comparaciones del patrón tardío vs. normal-inespecífico, temprano o activo
FVC: capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; NA: no aplicable, FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

de nuevas UD (8/37, 21.6%, $p = 0.029$) y muerte (8/37, 21.6%, $p = 0.022$), respecto al conjunto de pacientes con patrón normal-inespecífico, temprano o activo.

Respecto de la afección pulmonar, se observó que la el patrón tardío tenía una mayor proporción de pacientes con EPI (28.1%), sin embargo no alcanzó la significación estadística respecto de los otros patrones ($p = 0.521$).

Progresión pulmonar: Debido a que la afección pulmonar es una complicación común y grave en la ES, se definió una variable que valorase la evolución de la afección pulmonar (EPI y/o HAP) de forma específica y global, definiendo la *variable combinada de progresión pulmonar* si se presentaba uno de los siguientes desenlaces: nueva EPI, nueva HAP, disminución relativa de la FVC > 10%, necesidad de oxigenoterapia domiciliaria, trasplante pulmonar o muerte. La progresión pulmonar global según esta variable se objetivó en 45/133 pacientes (33.8%), presentando el 50% de pacientes con patrón tardío al menos un desenlace de esta variable, proporción superior al resto de patrones de forma estadísticamente significativa ($p = 0.016$) (Tabla K).

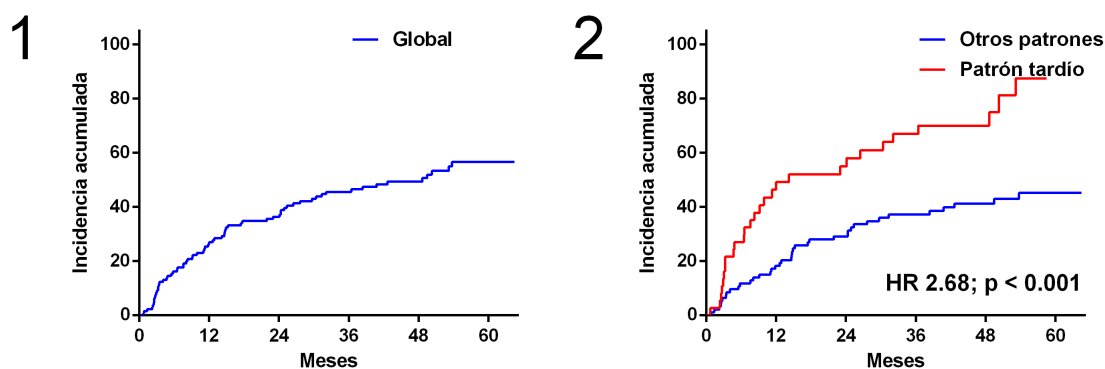
5.3.1. Análisis univariante y multivariante para identificar factores independientes de progresión

Se realizó un análisis univariante y un multivariante de regresión de Cox de los potenciales predictores de progresión de ES incluyendo las variables capilaroscópicas basales (Tablas L₁₋₅).

5.3.1.1. Progresión global de la enfermedad

En el análisis univariante los factores asociados a progresión global de la enfermedad fueron el subtipo ES_{cd} (HR 1.73 (1.01 – 2.98); $p = 0.047$), la presencia de UD previas (HR 2.00 (1.23 – 3.27); $p = 0.005$), la EPI (HR 1.67 (1.02 – 2.72); $p = 0.040$), la HAP (HR 3.02 (1.48 – 6.16); $p = 0.002$), la afección músculo-esquelética (HR 2.06 (1.26 – 3.36); $p = 0.004$), la presencia de una FVC < 70% (HR 2.14 (1.32 – 3.48), $p = 0.002$) y una DLCO < 60% (HR 1.92 (1.17 – 3.12); $p = 0.009$). Respecto de los datos de VCP basal con valor predictivo, se observó que el número de neoangiogénesis (HR 1.58 (1.25 – 1.99), $p < 0.001$) y el patrón tardío de Cutolo (HR 2.68 (1.64 – 4.37); $p < 0.001$) son también predictores de esta progresión global, hallando que la densidad capilar (HR 0.83 (0.70 – 0.97); $p = 0.023$) es un factor protector. En relación a los tratamientos, el uso de corticoides (HR 2.08 (1.26 – 3.46); $p = 0.005$), la terapia inmunosupresora (HR 2.03 (1.23 – 3.34); $p = 0.005$) y los vasodilatadores (HR 1.92 (1.16 – 3.19); $p = 0.012$) se asociaban a progresión global de la enfermedad (Tabla L₁).

La incidencia acumulada de progresión global de la enfermedad a 36 meses en la población global fue del 45.6% (Gráfico 1); sin embargo, atendiendo a la incidencia acumulada según el patrón capilaroscópico los pacientes con patrón tardío fue del 66.9%, superior a la encontrada en el grupo de pacientes con otros patrones donde alcanzó el 37.1% (Gráfico 2).



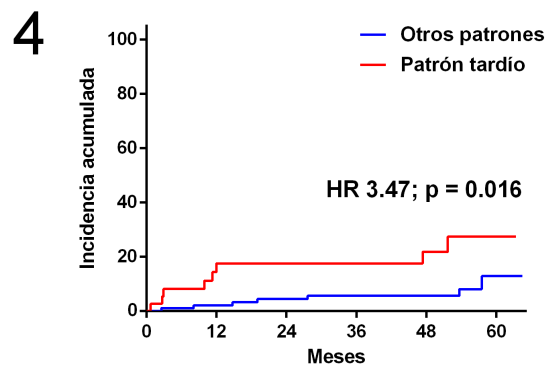
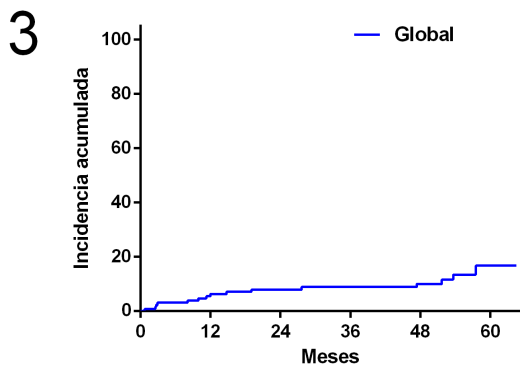
En el análisis multivariante solo la presencia de la afección músculo-esquelética se objetivó como un factor predictor de progresión (HR 2.07 (1.14 – 3.76); $p = 0.017$).

5.3.1.2. Predicción de nuevas úlceras digitales

Un 11.2% de pacientes presentó la aparición de nuevas úlceras digitales (Tabla L₂). Los factores que se asocian a mayor desarrollo de úlceras tras la primera VCP, son la existencia de úlceras previas (HR 18.65 (2.45 – 141.98); $p = 0.005$), el patrón tardío de Cutolo (HR 3.47 (1.26 – 9.59); $p = 0.016$) y el tratamiento con vasodilatadores específicos (HR 4.01 (1.45 – 11.09); $p = 0.007$) y calcioantagonistas (HR 3.73 (1.05 – 13.23), $p = 0.041$). La densidad capilar era un factor protector (HR 0.67 (0.46 – 0.97); $p = 0.033$). Es importante destacar que los pacientes con UD basales estaban siendo tratados más frecuentemente con vasodilatadores específicos (45.2% vs. 8.3%, $p < 0.001$) y calcioantagonistas (58.1% vs. 47.2%, $p = 0.210$) aunque en este último caso no se alcanzó la significación estadística.

En el análisis multivariante no se identificaron factores pronósticos independientes.

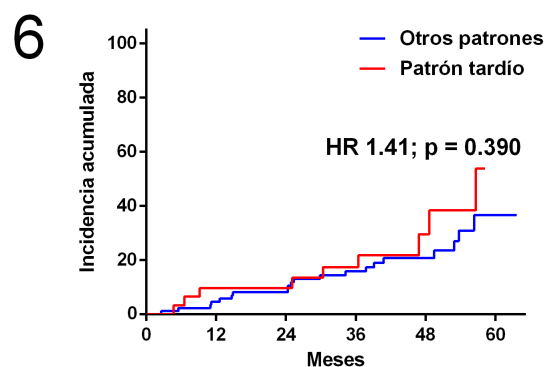
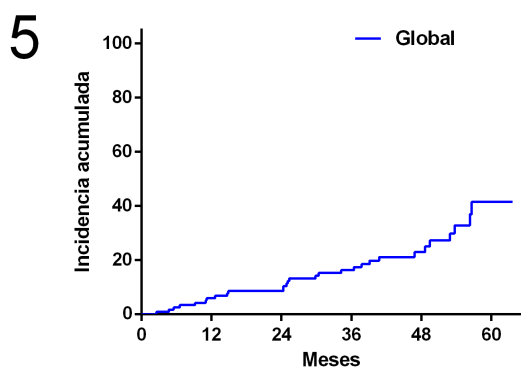
La incidencia acumulada de aparición de nuevas úlceras a 36 meses en la cohorte global fue del 8.8% (Gráfico 3); sin embargo, según el patrón capilaroscópico los pacientes con patrón tardío presentaron una incidencia acumulada en ese momento del 17.5% superior a la hallada en el grupo de pacientes con otros patrones donde únicamente fue del 5.6% (Gráfico 4).



5.3.1.3. Progresión de la EPI

En un total de 121 pacientes, disponíamos de una FVC en el seguimiento (Tabla L₃). En el análisis univariante de progresión de la EPI (definida como disminución relativa de la FVC > 10%) se observó que la afección músculo-esquelética (HR 2.15 (1.01 – 4.58); p = 0.048), la edad (HR 1.03 (1.00 – 1.06); p = 0.037) y la terapia inmunosupresora (HR 2.16 (1.04 – 4.49); p = 0.039) eran los factores de riesgo de evolución, confirmándose estos dos últimos en el análisis multivariante (HR 1.03 (1.00 – 1.06); p = 0.039 y HR 2.29 (1.09 – 4.82); p = 0.029, respectivamente).

La incidencia acumulada de progresión de la EPI a 36 meses en la cohorte global fue del 16.2% (Gráfico 5), por subgrupos, los pacientes con patrón tardío presentaron una incidencia acumulada del 17.4%, similar a la encontrada en otros patrones del 14.4% (Gráfico 6).

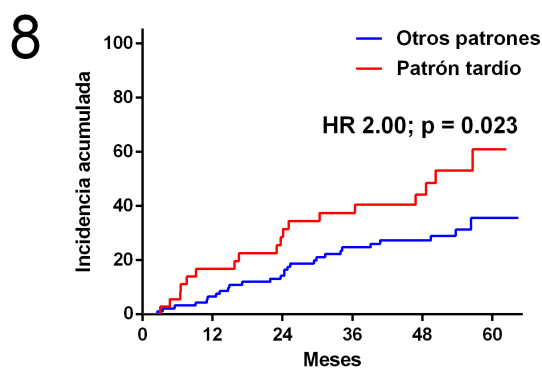
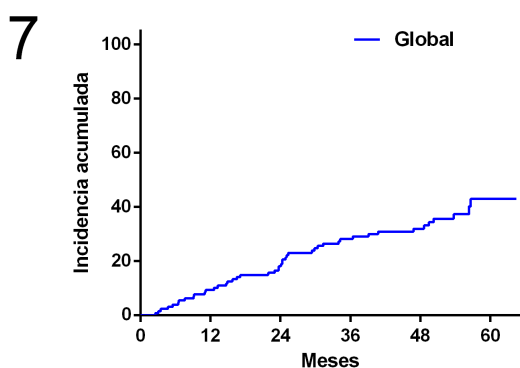


5.3.1.4. Progresión pulmonar según la variable combinada

El 33.8% de pacientes desarrollaron un desenlace de la variable combinada de progresión pulmonar (Tabla L₄). La población total estudiada es de 133 pacientes, ya que un paciente se descartó al recibir un trasplante pulmonar inmediatamente tras la

capilaroscopia, por lo que sus datos no se tuvieron en cuenta para este análisis. En el estudio univariante los factores de riesgo que se identificaron con una mayor progresión fueron la edad (HR 1.03 (1.01 – 1.05); $p = 0.008$), la presencia de HAP basal (HR 6.78 (3.14 – 14.64); $p < 0.001$), FVC $< 70\%$ (HR 2.91 (1.62 – 5.24); $p < 0.001$), DLCO $< 60\%$ (HR 2.78 (1.54 – 5.04); $p = 0.001$), el número de neoangiogénesis (HR 1.39 (1.04 – 1.87); $p = 0.027$), el patrón tardío de Cutolo en la VCP basal (HR 2.00 (1.10 – 3.63); $p = 0.023$) y el uso de vasodilatadores específicos (HR 2.52 (1.39 – 4.55); $p = 0.002$) en el tratamiento. Como único factor protector se halló la densidad capilar (HR 0.78 (0.64 – 0.96); $p = 0.021$). En el análisis multivariante, sólo la edad (HR 1.03 (1.01 – 1.06); $p = 0.004$) se identificó como factor de riesgo independiente con una mayor progresión pulmonar evaluada de forma combinada.

La incidencia acumulada de progresión pulmonar según la variable combinada a 36 meses en el global de pacientes fue del 27.3% (Gráfico 7). Comparativamente, los pacientes con patrón tardío de Cutolo mostraron una mayor incidencia acumulada, del 37.4%, respecto de la que se observó en otros patrones, del 23.8% (Gráfico 8).



5.3.1.5. Mortalidad

Un 10.4% del total de pacientes fallecieron durante el seguimiento (Tabla L₅). En el análisis univariante se observaron como factores de riesgo la edad (HR 1.05 (1.01 – 1.09); $p = 0.018$), la HAP (HR 23.38 (8.02 – 68.12); $p < 0.001$), la FVC $< 70\%$ (HR 8.34 (2.33 – 29.92); $p = 0.001$), la DLCO $< 60\%$ (HR 11.64 (2.58 – 52.57); $p = 0.001$), el número de neoangiogénesis (2.20 (1.41 – 3.44); $p = 0.001$) y el patrón tardío de Cutolo (HR 3.79 (1.32 – 10.94); $p = 0.014$), siendo el número de dilataciones capilares (HR 0.23 (0.08 – 0.72), $p = 0.011$) un factor protector. Además se observó relación con el tratamiento con corticoides (HR 3.22 (1.13 – 9.19); $p = 0.029$) y vasodilatadores específicos (HR 5.68 (1.88 – 16.80); $p = 0.002$). Al realizar el estudio multivariante, se identificaron como factores de riesgo independientes la edad (HR 1.08 (1.02 – 1.14), p

= 0.013), la HAP (HR 9.06 (1.73 – 47.35); $p = 0.009$) y el número de neoangiogénesis (HR 3.47 (1.14 – 10.51); $p = 0.028$).

La supervivencia acumulada a 36 meses en la cohorte fue del 88.8% (Gráfico 9). Los pacientes con patrón tardío de Cutolo mostraron una supervivencia acumulada del 77.8%, inferior al 93.2% identificada en los pacientes con otros patrones capilaroscópicos (Gráfico 10).

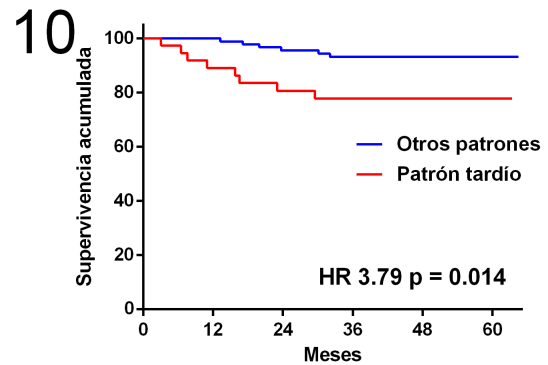
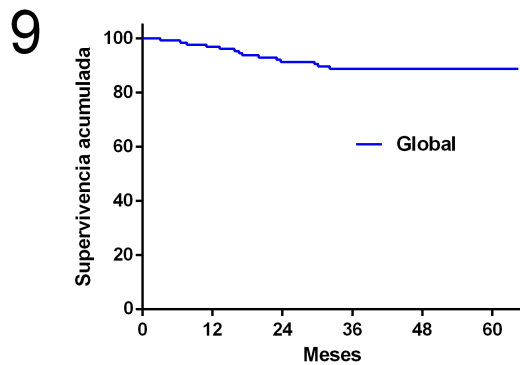


Tabla L₁: Análisis univariante y multivariante de los candidatos a predictores de progresión orgánica según el resultado de la VCP basal

	Análisis univariante		Análisis multivariante*	
	HR (IC 95%)	Valor P	HR (IC 95%)	Valor P
<u>Progresión global de la enfermedad</u> 67/134 (50%)				
Edad	1.01 (0.99 – 1.03)	0.097		
Sexo masculino	1.24 (0.66 – 2.32)	0.503		
Subtipo difuso	1.73 (1.01 – 2.98)	0.047	1.15 (0.57 – 2.32)	0.687
Úlceras digitales	2.00 (1.23 – 3.27)	0.005	1.59 (0.79 – 3.21)	0.190
Enfermedad pulmonar intersticial	1.67 (1.02 – 2.72)	0.040	0.95 (0.52 – 1.72)	0.859
Hipertensión arterial pulmonar	3.02 (1.48 – 6.16)	0.002	2.68 (0.94 – 7.65)	0.066
Afección gastrointestinal	0.65 (0.36 – 1.17)	0.148		
Afección cardíaca	1.14 (0.62 – 2.09)	0.674		
Afección músculo-esquelética	2.06 (1.26 – 3.36)	0.004	2.07 (1.14 – 3.76)	0.017
FVC < 70%	2.14 (1.32 – 3.48)	0.002	1.47 (0.68 – 3.18)	0.332
DLCO < 60%	1.92 (1.17 – 3.12)	0.009	0.97 (0.47 – 2.00)	0.938
Anticuerpos Anti-topoisomerasa I	1.19 (0.69 – 2.07)	0.531		
<u>Videocapilaroscopia basal</u>				
Densidad capilar	0.83 (0.70 – 0.97)	0.023	0.88 (0.70 – 1.11)	0.278
Dilataciones capilares	0.88 (0.65 – 1.20)	0.418		
Megacapilares	0.92 (0.63 – 1.35)	0.670		
Microhemorragias	0.69 (0.34 – 1.41)	0.306		
Tortuosidades	0.90 (0.72 – 1.14)	0.385		
Neoangiogénesis	1.58 (1.25 – 1.99)	< 0.001	1.50 (0.98 – 2.29)	0.063
Patrón tardío de Cutolo	2.68 (1.64 – 4.37)	< 0.001	0.91 (0.43 – 1.97)	0.821
Corticoides	2.08 (1.26 – 3.46)	0.005	0.77 (0.39 – 1.53)	0.770
Terapia inmunosupresora	2.03 (1.23 – 3.34)	0.005	1.48 (0.71 – 3.09)	0.300
Vasodilatadores específicos	1.92 (1.16 – 3.19)	0.012	1.05 (0.55 – 2.01)	0.882

HR: hazard ratio, FVC: capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono
* variables incluidas en el análisis multivariante si p< 0.05 en el análisis univariante.

Tabla L2: Análisis univariante y multivariante de los candidatos a predictores de progresión orgánica según el resultado de la VCP basal

	Análisis univariante		Análisis multivariante*	
	HR (IC 95%)	Valor P	HR (IC 95%)	Valor P
<u>Aparición de nuevas úlceras digitales</u> 15/134 (11.2%)				
Edad	0.99 (0.96 – 1.03)	0.781		
Sexo masculino	1.41 (0.40 – 5.01)	0.594		
Subtipo difuso	2.59 (0.922 – 7.30)	0.071		
Úlceras digitales	18.65 (2.45 – 141.98)	0.005	3.26 (0.91 – 11.65)	0.069
Enfermedad pulmonar intersticial	1.46 (0.53 – 4.02)	0.468		
Hipertensión arterial pulmonar	2.91 (0.65 – 13.10)	0.164		
Afección músculo-esquelética	2.17 (0.79 – 5.99)	0.134		
FVC < 70%	1.10 (0.37 – 3.22)	0.863		
DLCO < 60%	1.39 (0.49 – 3.90)	0.535		
Anticuerpos Anti-topoisomerasa I	2.24 (0.80 – 6.32)	0.126		
<u>Videocapilaroscopia basal</u>				
Densidad capilar	0.67 (0.46 – 0.97)	0.033	0.78 (0.52 – 1.15)	0.205
Dilataciones capilares	0.76 (0.40 – 1.46)	0.415		
Megacapilares	0.65 (0.25 – 1.66)	0.364		
Microhemorragias	0.17 (0.02 – 1.85)	0.148		
Tortuosidades	0.66 (0.34 – 1.27)	0.211		
Neoangiogénesis	1.30 (0.75 – 2.24)	0.351		
Patrón tardío de Cutolo	3.47 (1.26 – 9.59)	0.016	2.82 (0.98 – 8.13)	0.055
Calcioantagonistas	3.73 (1.05 – 13.23)	0.041	3.57 (0.98 – 8.13)	0.050
Vasodilatadores específicos	4.01 (1.45 – 11.09)	0.007	1.91 (0.67 – 5.49)	0.228
HR: hazard ratio, FVC: capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono * variables incluidas en el análisis multivariante si p< 0.05 en el análisis univariante.				

Tabla L3: Análisis univariante y multivariante de los candidatos a predictores de progresión orgánica según el resultado de la VCP basal

	Análisis univariante		Análisis multivariante*	
	HR (IC 95%)	Valor P	HR (IC 95%)	Valor P
<i>Progresión de la enfermedad pulmonar intersticial (caída FVC relativa >10%)</i> 29/121 (24%)				
Edad	1.03 (1.00 – 1.06)	0.037	1.03 (1.00 – 1.06)	0.039
Sexo masculino	1.59 (0.68 – 3.74)	0.284		
Subtipo difuso	0.75 (0.29 – 1.98)	0.567		
Úlceras digitales	1.31 (0.63 – 2.73)	0.465		
Enfermedad pulmonar intersticial	1.53 (0.73 – 3.18)	0.257		
Afección músculo-esquelética	2.15 (1.01 – 4.58)	0.048	1.81 (0.83 -3.94)	0.134
FVC < 70%	1.93 (0.92 – 4.04)	0.082		
DLCO < 60%	1.42 (0.67 – 3.03)	0.358		
Anticuerpos Anti-topoisomerasa I	0.89 (0.38 – 2.09)	0.790		
<i>Videocapilaroscopia basal</i>				
Densidad capilar	0.79 (0.60 – 1.03)	0.081		
Dilataciones capilares	0.88 (0.56 – 1.39)	0.592		
Megacapilares	0.93 (0.51 – 1.71)	0.814		
Microhemorragias	1.16 (0.47 – 2.86)	0.750		
Tortuosidades	0.94 (0.67 – 1.33)	0.742		
Neoangiogénesis	1.29 (0.83 – 2.00)	0.253		
Patrón tardío de Cutolo	1.41 (0.64 – 3.10)	0.390		
Corticoides	0.99 (0.42 – 2.33)	0.990		
Terapia inmunosupresora	2.16 (1.04 – 4.49)	0.039	2.29 (1.09 – 4.82)	0.029
HR: hazard ratio, FVC: capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono * variables incluidas en el análisis multivariante si p< 0.05 en el análisis univariante.				

Tabla L4: Análisis univariante y multivariante de los candidatos a predictores de progresión orgánica según el resultado de la VCP basal

	Análisis univariante		Análisis multivariante*	
	HR (IC 95%)	Valor P	HR (IC 95%)	Valor P
<i>Variable combinada de progresión pulmonar: EPI o HAP de nueva aparición, disminución FVC >10%, oxigenoterapia, trasplante pulmonar o muerte.</i> 45/133 (33.8%)				
Edad	1.03 (1.01 – 1.05)	0.008	1.03 (1.01 – 1.06)	0.004
Sexo masculino	1.65 (0.82 – 3.34)	0.161		
Subtipo difuso	0.61 (0.27 – 1.36)	0.224		
Úlceras digitales	1.52 (0.84 – 2.74)	0.162		
Enfermedad pulmonar intersticial	1.60 (0.89 – 2.87)	0.117		
Hipertensión arterial pulmonar	6.78 (3.14 – 14.64)	< 0.001		
Afección cardiaca	1.37 (0.64 – 2.95)	0.415	2.71 (0.99 – 7.38)	0.051
FVC < 70%	2.91 (1.62 – 5.24)	< 0.001		
DLCO < 60%	2.78 (1.54 – 5.04)	0.001	1.82 (0.82 – 4.02)	0.140
Anticuerpos Anti-topoisomerasa I	0.72 (0.34 – 1.49)	0.374	1.44 (0.37 – 5.67)	0.597
<i>Videocapilaroscopia basal</i>				
Densidad capilar	0.78 (0.64 – 0.96)	0.021		
Dilataciones capilares	0.87 (0.60 – 1.26)	0.462	0.82 (0.66 – 1.04)	0.102
Megacapilares	0.91 (0.56 – 1.46)	0.693		
Microhemorragias	0.95 (0.43 – 2.08)	0.891		
Tortuosidades	0.88 (0.66 – 1.18)	0.405		
Neoangiogénesis	1.39 (1.04 – 1.87)	0.027		
Patrón tardío de Cutolo	2.00 (1.10 – 3.63)	0.023	1.45 (0.88 – 2.39)	0.144
Corticoides	1.56 (0.83 – 2.94)	0.166	0.75 (0.30 – 1.87)	0.838
Terapia inmunosupresora	1.80 (0.98 – 3.29)	0.056		
Vasodilatadores específicos	2.52 (1.39 – 4.55)	0.002		
HR: hazard ratio, FVC: capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono * variables incluidas en el análisis multivariante si p < 0.05 en el análisis univariante.				

Tabla L5: Análisis univariante y multivariante de los candidatos a predictores de progresión orgánica según el resultado de la VCP basal

	Análisis univariante		Análisis multivariante*	
	HR (IC 95%)	Valor P	HR (IC 95%)	Valor P
<u>Muerte</u> 14/134 (10.4%)				
Edad	1.05 (1.01 – 1.09)	0.018	1.08 (1.02 – 1.14)	0.013
Sexo masculino	1.41 (0.39 – 5.07)	0.594		
Subtipo difuso	0.96 (0.27 – 3.43)	0.946		
Úlceras digitales	2.96 (0.93 – 9.45)	0.066		
Enfermedad pulmonar intersticial	2.28 (0.76 – 6.80)	0.140		
Hipertensión arterial pulmonar	23.38 (8.02 – 68.12)	< 0.001	9.06 (1.73 – 47.35)	0.009
Afección cardíaca	1.69 (0.38 – 7.55)	0.493		
FVC < 70%	8.34 (2.33 – 29.92)	0.001	2.19 (0.36 – 13.18)	0.391
DLCO < 60%	11.64 (2.58 – 52.57)	0.001	2.59 (0.31 – 21.75)	0.379
Anticuerpos Anti-topoisomerasa I	0.23 (0.03 – 1.73)	0.152		
<u>Videocapilaroscopia basal</u>				
Densidad capilar	0.78 (0.54 -1.13)	0.188		
Dilataciones capilares	0.23 (0.08 -0.72)	0.011	0.28 (0.06 – 1.25)	0.095
Megacapilares	0.22 (0.04 -1.15)	0.073		
Microhemorragias	0.02 (0.00 – 1.00)	0.050		
Tortuosidades	0.91 (0.54 – 1.54)	0.725		
Neoangiogénesis	2.20 (1.41 – 3.44)	0.001	3.47 (1.14 – 10.51)	0.028
Patrón tardío de Cutolo	3.79 (1.32 – 10.94)	0.014	0.77 (0.11 – 5.46)	0.800
Corticoides	3.22 (1.13 – 9.19)	0.029	2.03 (0.53 – 7.79)	0.303
Terapia inmunosupresora	1.42 (0.48 – 4.24)	0.528		
Vasodilatadores específicos	5.68 (1.88 – 16.80)	0.002	3.16 (0.67 – 14.95)	0.147
HR: hazard ratio, FVC: capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono * variables incluidas en el análisis multivariante si p< 0.05 en el análisis univariante.				

5.4. ESTUDIO III

ANÁLISIS DE LOS HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS EVOLUTIVOS

5.4.1. Características de los pacientes según la realización de la VCP de seguimiento

Durante el seguimiento se realizó al menos una VCP de control en 96 pacientes (71.6%) de la cohorte global.

En esta nueva cohorte la edad media (\pm DE) de inicio de la ES era de 38.2 ± 15.9 años, perteneciendo un 20.8% al subtipo EScd, un 65.6% al EScl y un 13.5% al ESss. La edad de los pacientes en la primera capilaroscopia fue 54.2 ± 13.8 años, con un retraso de 15.9 ± 12.6 años entre el primer síntoma de ES y la primera VCP. Si tomamos el primer síntoma no-FR, el tiempo era de 10.3 ± 9.2 años. Cumplían los criterios ACR/EULAR de 2013 86 pacientes (89.6%).

En relación a los autoanticuerpos, 33 pacientes (36.6%) presentaban positividad para ACA, 24 pacientes (25%) para anti-topo I, 9 pacientes (9.4%) para anti-RNAPIII y 6 (6.2%) para anti-PM/Scl.

Respecto de los síntomas, la afección vascular estaba presente en forma de: FR en 94 pacientes (97.9%), telangiectasias en 74 (77.1%), UD en 43 (44.8%) y calcinosis en 18 pacientes (18.8%). En cuanto a la afección renal, 1 paciente presentó CRE (1.0%). La afección pulmonar estaba presente en forma de EPI en 40 pacientes (41.7%) y en forma de HAP en 4 pacientes (4.2%). La afección cardíaca se encontraba en 75 pacientes (78.1%). En 28 pacientes se objetivó afección músculo-esquelética (29.2%), siendo en forma de artritis en 18 pacientes (18.8%), roces tendinosos en 2 pacientes (2.1%), contracturas articulares en 8 pacientes (8.3%) y en forma de miositis en 7 pacientes (7.3%). En cuanto a la afección gastrointestinal se encontraba presente en 82 pacientes (85.4%), siendo la más frecuente la afección esofágica en 79 pacientes (91.9%), la afección gástrica en 18 pacientes (23.1%) y la intestinal en 15 pacientes (19.2%). En un total de 13 pacientes (13.5%) se identificaron síndromes de solapamiento. Dos pacientes fallecieron en la evolución (2.1%).

Las características de los pacientes que realizaron VCP en el seguimiento frente a los que no la realizaron se reflejan en la Tabla M. Ambos grupos eran homogéneos, sin diferencias estadísticamente significativas en sus características epidemiológicas, tiempo de evolución de enfermedad, cumplimiento de criterios clasificatorios, anticuerpos y manifestaciones clínicas, a excepción de la presencia de HAP, ya que en el grupo con VCP de seguimiento solo un 4.2% (4/96) de los pacientes presentaban HAP frente a un 18.4% (7/38) de los pacientes sin seguimiento, siendo estadísticamente

significativo ($p = 0.012$). Así mismo, los pacientes sin VCP en el seguimiento presentaron un mayor número de muertes durante la evolución (31.6% vs. 2.1%; $p < 0.001$).

Para evitar el sesgo que comportaba la pérdida del seguimiento de los pacientes con un fenotipo más agresivo, se analizaron los datos basales de los 2 grupos (con y sin seguimiento).

En los datos de la ecocardiografía y de las PFR basales (en el momento de la primera VCP) (Tabla N), se observó que los pacientes sin seguimiento, presentaban una mayor frecuencia de $VRT \geq 2.9$ m/s u otros signos ecográficos de HP (9/38, 23.7% vs. 5/96, 5.2%; $p = 0.003$). Estos datos se correlacionan con una mayor presencia de HAP y de muerte precoz. El resto de datos ecocardiográficos y espirométricos segregados entre ambos grupos no mostraron diferencias significativas.

Al centrarnos en los datos capilaroscópicos cuantitativos y cualitativos, en la Tabla O, se pudo observar que los pacientes a los que se realizó seguimiento tenían en la VCP cuantitativa menor número de neoangiogénesis (0.33/mm vs. 0.62/mm, $p = 0.046$) y mayor frecuencia de patrón temprano en la VCP cualitativa (21.9% vs. 5.3%, $p = 0.022$), datos que son coherentes con el mayor hallazgo de HAP en los pacientes sin seguimiento y son los factores que se han asociado a HAP en el estudio previo.

Tabla M. Características demográficas, clínicas e inmunológicas de los pacientes con ES, segregados según la realización de VCP durante el seguimiento.

	VCP en el seguimiento (n = 96, 71.6%)	No VCP en el seguimiento (n = 38, 28.3%)	Valor P
Edad al inicio ES, años	38.2 (± 15.9)	39.4 (± 15.3)	0.637
Edad de VCP, años	54.2 (± 13.8)	55.8 (± 16.0)	0.364
Subtipos cutáneos EScd / EScl / ESss	20 (20.8%) / 63 (65.6%) / 13 (13.5%)	8 (21.1%) / 25 (65.8%) / 5 (13.2%)	0.978
Tiempo entre primer síntoma y VCP, años	15.9 (± 12.6)	16.4 (± 13.1)	0.769
Tiempo entre primer síntoma no-FR y VCP, años	10.3 (± 9.2)	12.6 (± 11.6)	0.219
Cumplimiento criterios ACR/EULAR 2013	86 (89.6%)	36 (94.7%)	0.508
ACA / ATA / anti-RNA pol III / anti-PM/Scl	33 (36.6%) / 24 (25.0%) / 9 (9.4%) / 6 (6.2%)	16 (42.1%) / 7 (18.4%) / 5 (13.2%) / 5 (13.2%)	0.267
Afección Vascular			
Fenómeno Raynaud	94 (97.9%)	38 (100%)	1.000
Telangiectasias	74 (77.1%)	23 (60.5%)	0.053
Úlceras Digitales	43 (44.8%)	19 (50.0%)	0.586
Calcinosis	18 (18.8%)	11 (28.9%)	0.196
Crisis renal esclerodérmica	1 (1.0%)	1 (2.6%)	0.488
Afección pulmonar			
Enfermedad pulmonar intersticial	40 (41.7%)	18 (47.4%)	0.548
Hipertensión arterial pulmonar	4 (4.2%)	7 (18.4%)	0.012
Afección cardíaca	75 (78.1%)	28 (73.7%)	0.583
Afección músculo-esquelética	28 (29.2%)	12 (31.6%)	0.783
Artritis	18 (18.8%)	6 (15.8%)	0.687
Roces tendinosos	2 (2.1%)	1 (2.6%)	0.537
Contracturas articulares	8 (8.3%)	3 (7.9%)	0.983
Miositis	7 (7.3%)	4 (10.5%)	0.506
Afección Gastrointestinal	82 (85.4%)	28 (73.7%)	0.110
Afección esofágica	79 (91.9%)	26 (92.9%)	1.000
Afección gástrica	18 (23.1%)	6 (23.1%)	1.000
Afección intestinal	15 (19.2%)	5 (19.2%)	1.000
Síndromes de solapamiento	13 (13.5%)	6 (15.8%)	0.786
Muerte	2 (2.1%)	12 (31.6%)	< 0.001

Datos mostrados como media (± desviación estándar, DE) para variables continuas y como número (%) para las categóricas.
VCP: videocapilaroscopia; EScd: esclerodermia difusa; EScl: esclerodermia limitada; ESss: esclerodermia sine scleroderma, FR: Fenómeno de Raynaud; ACA: anticuerpos anticentrómero; ATA: anti-topoisomerasa I

Tabla N. Pruebas de función respiratoria y ecocardiografía dentro de los tres meses posteriores a la videocapilaroscopia, segregados por seguimiento posterior.

	VCP en el seguimiento (n = 96, 71.6%)	No VCP en el seguimiento (n = 38, 28.3%)	Valor P
<u>Pruebas de función respiratoria</u>			
FVC, % predicho	82.3 (± 19.6)	77.3 (± 21.5)	0.126
FVC < 70%	30 (31.2%)	12 (31.6%)	1.000
DLCO, % predicho	68.9 (± 23.1)	59.4 (± 24.2)	0.084
DLCO < 60%	29 (30.2%)	15 (41.7%)	0.244
FVC%/DLCO%	1.3 (± 0.4)	1.5 (± 0.6)	0.252
<u>Ecocardiografía</u>			
FEVI, %	62.4 (± 5.4)	60.2 (± 8.0)	0.108
TAPSE, mm	22.3 (± 3.2)	21.1 (± 3.7)	0.051
PAPs, mmHg	28.5 (± 7.9)	36.0 (± 17.5)	0.062
VRT, m/s	2.3 (± 0.4)	2.6 (± 0.7)	0.104
VRT ≥ 2.9m/s u otros signos de HP	5 (5.2%)	9 (23.7%)	0.003
Insuficiencia mitral	60 (62.5%)	22 (57.9%)	0.622
Disfunción diastólica del VI	46 (47.9%)	17 (44.7%)	0.740
Derrame pericárdico	7 (7.3%)	6 (15.8%)	0.192
Datos mostrados como media (± desviación estándar, DE) para variables continuas y como número (%) para las categóricas. FVC: capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; PAPs: Presión arterial sistólica;; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea;			

Tabla O. Diferencias entre videocapilaroscopia basal de pacientes con VCP en el seguimiento y sin VCP en el seguimiento posterior.

	VCP en el seguimiento (n = 96, 71.6%)	No VCP en el seguimiento (n = 38, 28.3%)	Valor P
<u>Hallazgos VCP cuantitativa</u>			
Densidad capilar, n ^a	5.48 (4.42 – 6.78)	5.22 (3.96 – 6.04)	0.161
Dilataciones capilares, n ^a	0.90 (0.41 – 1.62)	0.72 (0.26 – 1.39)	0.304
Megacapilares, n ^a	0.28 (0.04 – 0.91)	0.25 (0.00 – 0.72)	0.515
Microhemorragias, n ^a	0.14 (0.00 – 0.43)	0.12 (0.00 – 0.30)	0.264
Tortuosidades, n ^a	0.72 (0.25 – 1.57)	0.42 (0.23 – 0.95)	0.128
Neoangiogénesis, n ^a	0.33 (0.12 – 0.72)	0.62 (0.22 – 1.54)	0.046
<u>Hallazgos VCP cualitativa</u>			
Patrón de Cutolo			
Normal o inespecífico, %	11 (11.5%)	4 (10.5%)	1.000
Temprano, %	21 (21.9%)	5 (5.3%)	0.022
Activo, %	39 (40.6%)	20 (52.6%)	0.207
Tardío, %	25 (26.0%)	12 (31.6%)	0.518
^a Ajustado por milímetro de lecho ungueal. Datos mostrados como mediana (rango intercuartílico, RIC) para variables continuas y como número (%) para las categóricas. EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HAP: Hipertensión arterial pulmonar.			

5.4.2. Características de la cohorte con VCP de seguimiento

5.4.2.1. Hallazgos en la VCP de seguimiento.

Las características de las VCP de seguimiento se pueden observar en la Tabla P: se realizaron una media (\pm DE) de 2.6 capilaroscopias (\pm 1.2), durante una mediana de 54.1 meses de seguimiento. La mediana (RIC) de tiempo que pasó para detectar un cambio en la VCP fue de 41.1 meses (30.1 – 49.4), hallando cambios cualitativos de aparición o aumento de alteraciones capilares en un total de 43/96 pacientes (44.8%). Un 22.9% presentó pérdida capilar durante el seguimiento, un 12.5% aparición o aumento de dilataciones capilares, un 13.5% aparición o aumento de megacapilares, un 12.5% aparición o aumento de microhemorragias, un 1.0% aparición o aumento de tortuosidades y un 11.5% aparición o aumento de neoangiogénesis. El 26% presentaban aparición o aumento de pérdida capilar o de neoangiogénesis durante esta evolución. Si nos basamos en la VCP cualitativa en el seguimiento, un 10.4% tenían un patrón normal o inespecífico, un 9.4% patrón temprano, un 41.7% patrón activo y un 38.5% patrón tardío. De esta manera presentaron una progresión del patrón de Cutolo respecto del basal el 24.0% de pacientes, cuya progresión fue la siguiente: 2 pacientes (8.7%) presentaron progresión del patrón normal al patrón temprano, 1 paciente (4.3%) presentó una progresión del patrón normal al tardío, 8 pacientes (34.8%) presentaron progresión del patrón temprano a un patrón activo, 4 pacientes (17.4%) mostraron un cambio de un patrón temprano a uno tardío y 8 pacientes (34.8%) presentaron una evolución de un patrón activo a uno tardío.

5.4.2.2. Análisis de progresión de la esclerodermia en relación a los cambios en la VCP de seguimiento

Se analizó si los pacientes que habían presentado cambios en la VCP presentaban diferente progresión de la enfermedad (Tabla Q). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la progresión global de la enfermedad, en la aparición de nuevas UD, en la variable combinada de progresión pulmonar ni en la muerte.

En un análisis específico de los cambios en los hallazgos en la VCP de seguimiento, se observó que los pacientes que presentaban empeoramiento o la aparición “de novo” de pérdida capilar o neoangiogénesis tenían una mayor progresión global de la enfermedad (18/25, 72% vs. 31/71, 43.7%; $p = 0.015$) (Tabla R). No se observaron diferencias cuando se analizaron el resto de cambios.

En cuanto a los patrones capilaroscópicos tampoco se observaron diferencias en la progresión de la enfermedad en los pacientes con progresión en el patrón de Cutolo respecto a los que no la presentaron (Tabla S).

Tabla P: Videocapilaroscopia de seguimiento	
	Pacientes (n = 96, 71.6%)
Número de VCP, media (DE)	2.6 (\pm 1.2)
TIEMPO DE SEGUIMIENTO TOTAL %	54.1 (49.7 – 58.2)
Tiempo para detectar cambios VCP, meses, mediana (RIC)	41.1 (30.1 – 49.4)
Tiempo hasta última VCP, meses, mediana (RIC)	42.6 (12.9 (32.4 – 50.1)
Cambios cualitativos en relación a VCP basal	43 (44.8%)
Pérdida capilar en el seguimiento	22 (22.9%)
Dilataciones capilares en el seguimiento	12 (12.5%)
Megacapilares en el seguimiento	13 (13.5%)
Microhemorragias en el seguimiento	12 (12.5%)
Tortuosidades en el seguimiento	1 (1.0%)
Neoangiogénesis en el seguimiento	11 (11.5%)
Pérdida o neoangiogénesis en el seguimiento	25 (26.0%)
Patrones Cutolo en el seguimiento	
Normal o inespecífico, %	10 (10.4%)
Temprano, %	9 (9.4%)
Activo, %	40 (41.7%)
Tardío, %	37 (38.5%)
Progresión del patrón Cutolo en el seguimiento	23 (24.0%)

	Total (n=96)	Pacientes con cambios VCP (n=43)	Pacientes sin cambios VCP (n=53)	Valor P
Progresión global 49/96 (51.0%)	49 (51.0%)	24 (55.8%)	25 (47.2%)	0.399
Aparición de nuevas úlceras digitales 13/96 (13.5%)	13 (13.5%)	8 (18.6%)	5 (9.4%)	0.192
Progresión a EPI (caída FVC relativa >10%) 23/96 (24.0%)	23 (24.7%)	10 (23.8%)	13 (25.5%)	0.852
Muerte 2/96 (2.1%)	2 (2.1%)	2 (4.7%)	0 (0.0%)	0.198
Variable combinada de progresión pulmonar 29/96 (30.2%)	29 (30.5%)	14 (33.3%)	15 (28.3%)	0.597

	Total (n=96)	Pacientes con empeoramiento o aparición “de novo” de pérdida capilar o neoangiogénesis (n=25)	Pacientes sin empeoramiento o aparición “de novo” de pérdida capilar o neoangiogénesis (n=71)	Valor P
Progresión global 49/96 (51.0%)	49 (51.0%)	18 (72.0%)	31 (43.7%)	0.015
Aparición de nuevas úlceras digitales 13/96 (13.5%)	13 (13.5%)	6 (24.0%)	7 (9.9%)	0.094
Progresión a EPI (caída FVC relativa >10%) 23/96 (24.0%)	23 (24.7%)	7 (28.0%)	16 (23.5%)	0.658
Muerte 2/96 (2.1%)	2 (2.1%)	1 (4.0%)	1 (1.4%)	0.455
Variable combinada de progresión pulmonar 29/96 (30.2%)	29 (30.5%)	10 (41.7%)	19 (26.8%)	0.170

Tabla S: Distribución de la progresión de la enfermedad entre pacientes con y sin progresión del patrón de Cutolo				
	Total (n=96)	Pacientes con progresión del patrón de Cutolo (n=23)	Pacientes sin progresión del patrón de Cutolo (n=73)	Valor P
Progresión global 49/96 (51.0%)	49 (51.0%)	12 (52.2%)	37 (50.7%)	0.901
Aparición de nuevas úlceras digitales 13/96 (13.5%)	13 (13.5%)	4 (17.4%)	9 (12.3%)	0.504
Progresión a EPI (caída FVC relativa >10%) 23/96 (24.0%)	23 (24.7%)	7 (31.8%)	16 (22.5%)	0.378
Muerte 2/96 (2.1%)	2 (2.1%)	0 (0%)	2 (2.7%)	0.422
Variable combinada de progresión pulmonar 29/96 (30.2%)	29 (30.5%)	8 (34.8%)	21 (29.2%)	0.611

Se realizó un análisis para identificar las asociaciones entre los cambios observados en la VCP evolutiva y la progresión de la enfermedad (Tablas T₁₋₂). Se observó que la aparición “de novo” o aumento de neoangiogénesis durante el seguimiento se asociaba a progresión global de la enfermedad (HR 2.72 (1.30 – 5.69); $p = 0.008$) y de la afección pulmonar global valorada con la variable combinada de enfermedad pulmonar (HR 2.54 (1.03 – 6.29); $p = 0.044$). El empeoramiento o la aparición de neoangiogénesis o pérdida capilar durante la evolución se relacionó con progresión global de la enfermedad (HR 2.07 (1.15 – 3.70); $p = 0.015$). No se encontraron diferencias respecto de la progresión de la enfermedad atendiendo al resto de cambios capilaroscópicos ni a la progresión del patrón cualitativo.

Videocapilaroscopia en el seguimiento	Cambios en relación a VCP basal		Pérdida capilar en seguimiento		Dilataciones capilares en seguimiento		Megacapilares en seguimiento	
	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>
Progresión global 49/96 (51.0%)	1.26 (0.72 – 2.21)	0.415	1.68 (0.91 – 3.09)	0.095	0.80 (0.32 – 2.02)	0.636	0.95 (0.40 – 2.23)	0.906
Aparición de nuevas úlceras digitales 13/96 (13.5%)	1.92 (0.63 – 5.90)	0.253	2.01 (0.66 – 6.16)	0.220	0.56 (0.07 – 4.19)	0.557	1.15 (0.25 – 5.21)	0.859
Progresión a EPI (caída FVC relativa >10%) 23/96 (24.0%)	0.74 (0.32 – 1.69)	0.472	1.00 (0.39 – 2.56)	0.993	0.61 (0.14 – 2.60)	0.503	0.83 (0.24 – 2.80)	0.758
Muerte 2/96 (2.1%)	81.3 (0.00 – 77.89)	0.452	0.03 (0.00 – 39.76)	0.633	0.04 (0.00 – 31.62)	0.729	0.04 (0.00 – 16.27)	0.718
Variable combinada de progresión pulmonar 29/96 (30.2%)	1.03 (0.50 – 2.14)	0.932	1.24 (0.55 – 2.81)	0.600	0.44 (0.10 – 1.84)	0.258	0.61 (0.18 – 2.02)	0.417

Videocapilaroscopia en el seguimiento	Microhemorragias en seguimiento		Neoangiogénesis en seguimiento		Empeoramiento o aparición “de novo” de pérdida capilar o neoangiogénesis en el seguimiento		Progresión del patrón Cutolo en el seguimiento	
	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>
Progresión global 49/96 (51.0%)	0.37 (0.11 – 1.20)	0.097	2.72 (1.30 – 5.69)	0.008	2.07 (1.15 – 3.70)	0.015	1.08 (0.56 – 2.08)	0.811
Aparición de nuevas úlceras digitales 13/96 (13.5%)	0.04 (0.00 – 37.30)	0.355	2.25 (0.62 – 8.20)	0.218	2.44 (0.82 – 7.28)	0.109	1.26 (0.39 – 4.13)	0.699
Progresión a EPI (caída FVC relativa >10%) 23/96 (24.0%)	0.25 (0.04 – 1.85)	0.175	1.54 (0.52 – 4.54)	0.431	1.09 (0.45 – 2.66)	0.848	1.19 (0.49 – 2.91)	0.700
Muerte 2/96 (2.1%)	0.04 (0.00 – 31.62)	0.729	7.59 (0.47 – 121.35)	0.152	2.78 (0.17 – 44.44)	0.470	00.03 (0.00 – 34.79)	0.629
Variable combinada de progresión pulmonar 29/96 (30.2%)	0.21 (0.03 – 1.52)	0.122	2.54 (1.03 – 6.29)	0.044	1.54 (0.72 – 3.33)	0.267	1.19 (0.53 – 2.70)	0.672

5.4.3. Análisis univariante y multivariante de los candidatos a predictores de progresión según los resultados de la VCP de seguimiento

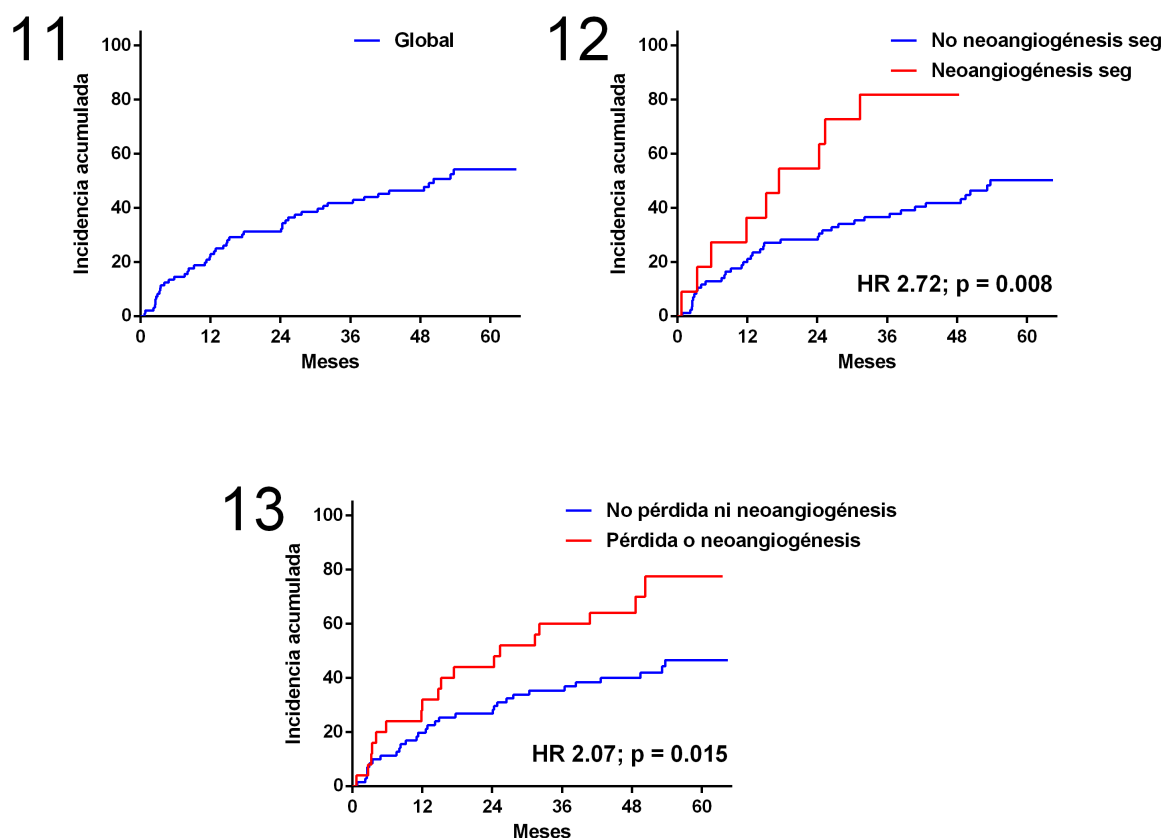
Para completar el estudio de factores predictores de progresión orgánica, se realizó el estudio de regresión univariante y multivariante solo en aquellos pacientes que realizaron VCP de seguimiento (Tablas U₁₋₄).

5.4.3.1. Progresión global de la esclerodermia

En el estudio univariante se identificaron como factores de riesgo de la progresión global de la enfermedad (Tabla U₁) el subtipo cutáneo difuso (HR 2.02 (1.09 – 3.77), $p = 0.026$), las úlceras digitales (HR 2.16 (1.22 – 3.81), $p = 0.008$), la presencia de EPI (HR 1.87 (1.05 – 3.33); $p = 0.033$), la afección músculo-esquelética (HR 2.16 (1.22 – 3.82); $p = 0.008$) y los anticuerpos anti-topo I (HR 2.20 (1.22 – 3.98), $p = 0.009$). En cuanto a los tratamientos se observó que tanto los corticoides (HR 2.49 (1.37 – 4.54); $p = 0.003$), como los inmunosupresores (HR 2.51 (1.40 – 4.47); $p = 0.002$) se presentaban como factores relacionados con la progresión global. Respecto de los hallazgos VCP basales el número de neoangiogénesis (HR 1.51 (1.14 – 1.99); $p = 0.004$) y el patrón tardío de Cutolo (HR 2.43 (1.36 – 4.34); $p = 0.003$) fueron factores predictores de progresión y la densidad capilar basal (HR 0.79 (0.66 – 0.96); $p = 0.019$) un factor protector. En referencia a la VCP durante la evolución, se identificaron como factores de riesgo la aparición o empeoramiento de neoangiogénesis en el seguimiento (HR 2.72 (1.30 – 5.69); $p = 0.008$) y la aparición o empeoramiento de pérdida capilar o neoangiogénesis en el seguimiento (HR 2.07 (1.15 – 3.70), $p = 0.015$).

En el estudio multivariante, solo se confirmaron como factores predictores independientes la presencia de anticuerpos anti-topo I (HR 2.16 (1.04 – 4.49), $p = 0.039$) y la aparición o empeoramiento de neoangiogénesis en el seguimiento (HR 5.93 (1.89 – 18.64), $p = 0.002$).

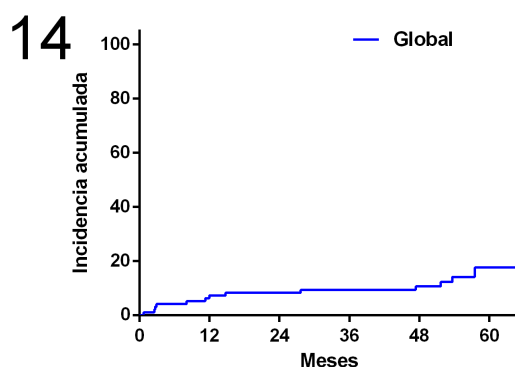
La incidencia acumulada de progresión global de la enfermedad a 36 meses en la cohorte con VCP de seguimiento fue del 41.8% (Gráfico 11); comparativamente, la incidencia en el grupo de pacientes con nuevas o empeoramiento de las neoangiogénesis fue del 81.8%, superior al 36.6% del grupo sin estas alteraciones (Gráfico 12), de la misma manera, la incidencia acumulada en los pacientes con aparición o empeoramiento de pérdida capilar o neoangiogénesis durante el seguimiento fue mayor respecto a la hallada en los pacientes sin estos cambios (60.0% vs 35.3%) (Gráfico 13).



5.4.3.2. Predicción de nuevas UD

El 13.5% de los pacientes presentaron nuevas UD (Tabla U₂). En el análisis univariante se identificaron como factores de riesgo, la presencia de UD previas (HR 99.35 (1.01 – 979.65); p = 0.049), el patrón tardío de Cutolo basal (HR 3.75 (1.26 – 11.18); p = 0.018), el uso de calcioantagonistas (HR 5.95 (1.32 – 26.85); p = 0.020) y el uso de vasodilatadores específicos (HR 4.84 (1.68 – 14.43); p = 0.005), siendo la densidad capilar (HR 0.60 (0.40 – 0.89); p = 0.012) un factor protector de las mismas. Al realizar el análisis multivariante, la presencia de UD previas conservaba su valor pronóstico, siendo el único factor independiente para presentar nuevas UD (HR 4.80 (1.03 – 22.30); p = 0.045).

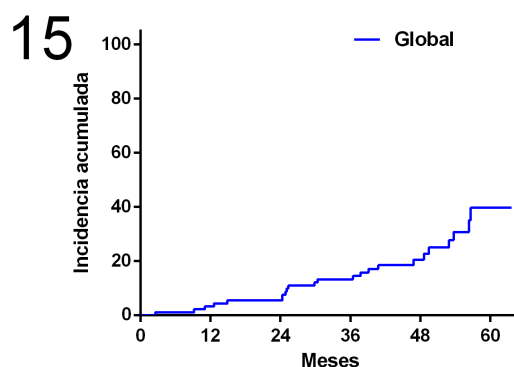
La incidencia acumulada de aparición de nuevas úlceras a 36 meses en la cohorte con VCP de seguimiento fue del 9.4% (Gráfico 14).



5.4.3.3. Progresión de la EPI

El 24% de los pacientes presentaron progresión de la EPI (Tabla U₃). Los factores predictores en el análisis univariante fueron la edad (HR 1.04 (1.01 – 1.07); $p = 0.017$) y la presencia de afección músculo-esquelética (HR 2.53 (1.08 – 5.93); $p = 0.033$); la densidad capilar (HR 0.69 (0.51 – 0.94); $p = 0.018$) fue un factor protector. En el estudio multivariante, la única variable que conservó valor predictivo fue la densidad capilar basal (HR 0.73 (0.56 – 0.95); $p = 0.022$) con papel protector.

La incidencia acumulada de progresión de la EPI (caída relativa de la FVC > 10%) a 36 meses en la cohorte con VCP de seguimiento fue del 13.2% (Gráfico 15).

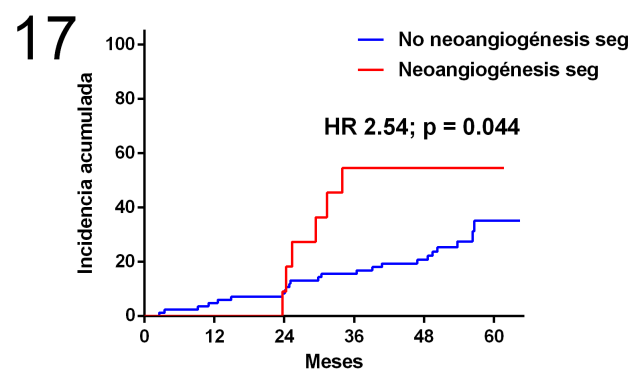
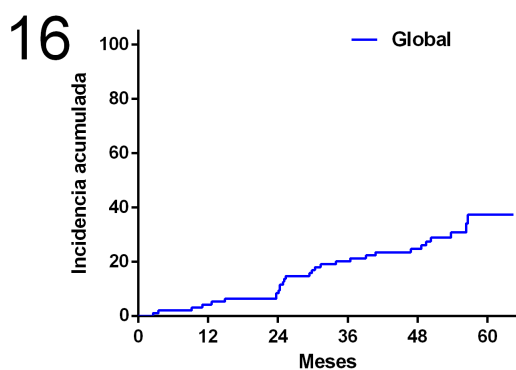


5.4.3.4. Progresión pulmonar según la variable combinada

El 30.2% de los pacientes presentaron progresión pulmonar según la variable combinada (Tabla U₄). En el análisis univariante los factores predictores de progresión fueron el sexo masculino (HR 2.55 (1.16 – 5.62); $p = 0.020$), la FVC < 70% (HR 2.19 (1.05 – 4.57); $p = 0.036$) y la terapia inmunosupresora (HR 2.30 (1.10 – 4.83); $p = 0.027$). Respecto de la VCP, la densidad capilar basal fue un factor protector (HR 0.75 (0.58 – 0.97); $p = 0.028$) y la aparición o empeoramiento de la neoangiogénesis (HR 2.54 (1.03

– 6.29); $p = 0.044$) en la evolución era factor de riesgo de progresión pulmonar en cualquiera de los desenlaces descritos. En el análisis multivariante solo conservó su valor pronóstico el sexo masculino (HR 2.61 (1.15 – 5.89); $p = 0.021$) de forma independiente.

La incidencia acumulada de progresión pulmonar según la variable combinada a 36 meses en la cohorte con VCP de seguimiento fue del 20.1% (Gráfico 16). Los pacientes con aparición o empeoramiento de pérdida capilar o neoangiogénesis durante el seguimiento presentaron mayor incidencia acumulada respecto de los pacientes sin estos hallazgos (54.5% vs 14.3%) (Gráfico 17).



5.4.3.5. Mortalidad

En relación a la variable muerte, ocurrió únicamente en dos pacientes de la serie de seguimiento (2.1%), por lo que ante el escaso número de eventos no se pudo realizar el análisis de datos. La supervivencia acumulada a 36 meses en la cohorte con VCP de seguimiento fue del 97.9% (Gráfico 18).

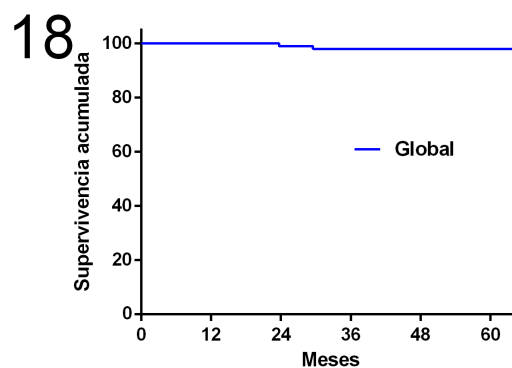


Tabla U1: Resultados del análisis univariante y multivariante de los candidatos a predictores de progresión orgánica incluyendo el resultado de la VCP basal y durante seguimiento.

	Análisis univariante		Análisis multivariante*	
	HR (IC 95%)	Valor P	HR (IC 95%)	Valor P
<i>Progresión global</i> 49/96 (51.0%)				
Edad	1.01 (0.98 – 1.03)	0.578		
Sexo masculino	1.29 (0.64 – 2.59)	0.471		
Subtipo difuso	2.02 (1.09 – 3.77)	0.026	0.69 (0.31 – 1.56)	0.375
Úlceras digitales	2.16 (1.22 – 3.81)	0.008	1.01 (0.42 – 2.43)	0.978
Enfermedad pulmonar intersticial	1.87 (1.05 – 3.33)	0.033	0.98 (0.47 – 2.07)	0.962
Hipertensión arterial pulmonar	1.33 (0.32 – 5.50)	0.692		
Afección gastrointestinal	0.50 (0.25 – 1.01)	0.052		
Afección cardíaca	0.99 (0.49 – 1.98)	0.979		
Afección músculo-esquelética	2.16 (1.22 – 3.82)	0.008	1.90 (0.99 – 3.65)	0.051
FVC < 70%	1.70 (0.95 – 3.02)	0.072		
DLCO < 60%	1.56 (0.87 – 2.79)	0.136		
Anticuerpos Anti-topoisomerasa I	2.20 (1.22 – 3.98)	0.009	2.16 (1.04 – 4.49)	0.039
Densidad capilar	0.79 (0.66 – 0.96)	0.019	1.02 (0.78 – 1.33)	0.898
Dilataciones capilares	0.87 (0.69 – 1.37)	0.870		
Megacapilares	1.05 (0.68 – 1.61)	0.824		
Microhemorragias	0.96 (0.46 – 1.99)	0.920		
Tortuosidades	0.87 (0.67 – 1.13)	0.297		
Neoangiogénesis	1.51 (1.14 – 1.99)	0.004	1.10 (0.72 – 1.66)	0.658
Patrón tardío de Cutolo	2.43 (1.36 – 4.34)	0.003	1.99 (0.84 – 4.72)	0.117
Corticoides	2.49 (1.37 – 4.54)	0.003	1.14 (0.50 – 2.56)	0.762
Terapia inmunosupresora	2.51 (1.40 – 4.47)	0.002	1.78 (0.83 – 3.82)	0.141
Vasodilatadores específicos	1.79 (0.96 – 3.33)	0.067		
<i>Videocapilaroscopia durante seguimiento</i>				
Cambio respecto de la VCP basal	1.26 (0.72 – 2.21)	0.415		
Pérdida capilar durante seguimiento	1.68 (0.91 – 3.09)	0.095		
Dilataciones capilares durante seguimiento	0.80 (0.32 – 2.02)	0.636		
Megacapilares durante seguimiento	0.95 (0.40 – 2.23)	0.906		
Microhemorragias durante seguimiento	0.37 (0.11 – 1.20)	0.097		
Neoangiogénesis durante seguimiento	2.72 (1.30 – 5.69)	0.008	5.93 (1.89 – 18.64)	0.002
Pérdida o neoangiogénesis durante seguimiento	2.07 (1.15 – 3.70)	0.015	0.86 (0.36 – 2.01)	0.721
Progresión del patrón de Cutolo durante el seguimiento	1.08 (0.56 – 2.08)	0.811		

HR: hazard ratio, FVC: capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono
* variables incluidas en el análisis multivariante si p< 0.05 en el análisis univariante.

Tabla U2: Resultados del análisis univariante y multivariante de los candidatos a predictores de progresión orgánica incluyendo el resultado de la VCP basal y durante seguimiento.

	Análisis univariante		Análisis multivariante*	
	HR (IC 95%)	Valor P	HR (IC 95%)	Valor P
<u>Aparición de nuevas úlceras digitales 13/96 (13.5%)</u>				
Edad	0.98 (0.94 – 1.03)	0.462		
Sexo masculino	1.57 (0.43 – 5.73)	0.492		
Subtipo difuso	2.55 (0.83 – 7.81)	0.101		
Úlceras digitales	99.35 (1.01 – 979.65)	0.049	4.80 (1.03 – 22.30)	0.045
Enfermedad pulmonar intersticial	1.57 (0.53 – 4.70)	0.412		
Hipertensión arterial pulmonar	2.63 (0.34 – 20.30)	0.354		
Afección músculo-esquelética	1.55 (0.51 – 4.73)	0.445		
FVC < 70%	1.39 (0.46 – 4.26)	0.560		
DLCO < 60%	1.44 (0.47 – 4.40)	0.524		
Anticuerpos Anti-topoisomerasa I	2.92 (0.98 – 8.72)	0.054		
Densidad capilar	0.60 (0.40 – 0.89)	0.012	0.78 (0.52 – 1.15)	0.205
Dilataciones capilares	0.62 (0.29 – 1.31)	0.208		
Megacapilares	0.52 (0.17 – 1.60)	0.256		
Microhemorragias	0.05 (0.01 – 1.27)	0.069		
Tortuosidades	0.73 (0.39 – 1.37)	0.325		
Neoangiogénesis	1.52 (0.89 – 2.59)	0.127		
Patrón tardío de Cutolo	3.75 (1.26 – 11.18)	0.018	2.82 (0.98 – 8.13)	0.055
Calcioantagonistas	5.95 (1.32 – 26.85)	0.020	3.57 (0.98 – 12.75)	0.051
Vasodilatadores específicos	4.84 (1.68 – 14.43)	0.005	2.35 (0.76 – 7.23)	0.136
<u>Videocapilaroscopia durante seguimiento</u>				
Cambio respecto de la VCP basal	1.92 (0.63 -5.90)	0.253		
Pérdida capilar durante seguimiento	2.01 (0.66 – 6.16)	0.220		
Dilataciones capilares durante seguimiento	0.54 (0.07 – 4.19)	0.557		
Megacapilares durante seguimiento	1.15 (0.25 – 5.21)	0.859		
Microhemorragias durante seguimiento	0.04 (0.00 – 37.30)	0.355		
Neoangiogénesis durante seguimiento	2.25 (0.62 – 8.20)	0.218		
Pérdida o neoangiogénesis durante seguimiento	2.44 (0.82 – 7.28)	0.109		
Progresión del patrón de Cutolo durante el seguimiento	1.26 (0.39 – 4.13)	0.699		

HR: hazard ratio, FVC: capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono
* variables incluidas en el análisis multivariante si p< 0.05 en el análisis univariante.

Tabla U₃: Resultados del análisis univariante y multivariante de los candidatos a predictores de progresión orgánica incluyendo el resultado de la VCP basal y durante seguimiento.

	Análisis univariante		Análisis multivariante*	
	HR (IC 95%)	Valor P	HR (IC 95%)	Valor P
<i>Progresión de enfermedad Pulmonar Intersticial (caída FVC relativa >10%)</i> 23/96 (24.0%)				
Edad	1.04 (1.01 – 1.07)	0.017	1.03 (0.99 – 1.07)	0.060
Sexo masculino	1.72 (0.68 – 4.38)	0.254		
Subtipo difuso	0.55 (0.16 – 1.87)	0.340		
Úlceras digitales	1.38 (0.61 – 3.15)	0.441		
Enfermedad pulmonar intersticial	1.42 (0.63 – 3.22)	0.400		
Afección músculo-esquelética	2.53 (1.08 – 5.93)	0.033	2.22 (0.92 -5.35)	0.075
FVC < 70%	1.40 (0.59 – 3.31)	0.439		
DLCO < 60%	0.96 (0.39 – 2.35)	0.938		
Anticuerpos Anti-topoisomerasa I	1.19 (0.49 – 2.90)	0.699		
Densidad capilar	0.69 (0.51 – 0.94)	0.018	0.73 (0.56 – 0.95)	0.022
Dilataciones capilares	0.97 (0.58 – 1.61)	0.909		
Megacapilares	1.21 (0.64 – 2.32)	0.556		
Microhemorragias	1.52 (0.58 – 3.97)	0.390		
Tortuosidades	0.78 (0.51 – 1.21)	0.270		
Neoangiogénesis	1.25 (0.75 – 2.08)	0.393		
Patrón tardío de Cutolo	1.37 (0.56 – 3.34)	0.485		
Corticoides	0.97 (0.36 – 2.62)	0.953		
Terapia inmunosupresora	1.77 (0.77 – 4.11)	0.179		
<i>Videocapilaroscopia durante seguimiento</i>				
Cambio respecto de la VCP basal	0.74 (0.32 – 1.69)	0.472		
Pérdida capilar durante seguimiento	1.00 (0.39 – 2.56)	0.993		
Dilataciones capilares durante seguimiento	0.61 (0.14 – 2.60)	0.503		
Megacapilares durante seguimiento	0.83 (0.24 – 2.80)	0.758		
Microhemorragias durante seguimiento	0.25 (0.04 – 1.85)	0.175		
Neoangiogénesis durante seguimiento	1.54 (0.52 – 4.54)	0.431		
Pérdida o neoangiogénesis durante seguimiento	1.09 (0.45 – 2.66)	0.848		
Progresión del patrón de Cutolo durante el seguimiento	1.19 (0.49 – 2.91)	0.700		
HR: hazard ratio, FVC: capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono				
* variables incluidas en el análisis multivariante si p< 0.05 en el análisis univariante				

Tabla U4: Resultados del análisis univariante y multivariante de los candidatos a predictores de progresión orgánica incluyendo el resultado de la VCP basal y durante seguimiento.

	Análisis univariante		Análisis multivariante*	
	HR (IC 95%)	Valor P	HR (IC 95%)	Valor P
<i>Variable combinada de progresión pulmonar: EPI o HAP de nueva aparición, disminución FVC >10%, oxigenoterapia, trasplante pulmonar o muerte. 29/96 (30.2%)</i>				
Edad	1.02 (0.99 – 1.05)	0.116		
Sexo masculino	2.55 (1.16 – 5.62)	0.020	2.61 (1.15 – 5.89)	0.021
Subtipo difuso	0.53 (0.18 – 1.52)	0.236		
Úlceras digitales	1.33 (0.64 – 2.77)	0.437		
Enfermedad pulmonar intersticial	1.85 (0.89 – 3.86)	0.100		
Hipertensión arterial pulmonar	3.23 (0.75 – 13.89)	0.115		
Afección cardíaca	1.04 (0.42 – 2.56)	0.925		
Afección músculo-esquelética	1.56 (0.73 – 3.30)	0.249		
FVC < 70%	2.19 (1.05 – 4.57)	0.036	1.16 (0.41 – 3.30)	0.780
DLCO < 60%	1.87 (0.89 – 3.92)	0.097		
Anticuerpos Anti-topoisomerasa I	1.40 (0.64 – 3.08)	0.400		
Densidad capilar	0.75 (0.58 -0.97)	0.028	0.76 (0.57 – 1.02)	0.065
Dilataciones capilares	1.06 (0.69 – 1.63)	0.805		
Megacapilares	1.15 (0.67 – 1.98)	0.608		
Microhemorragias	1.69 (0.78 – 3.64)	0.181		
Tortuosidades	0.82 (0.57 – 1.18)	0.295		
Neoangiogénesis	1.11 (0.73 – 1.69)	0.614		
Patrón tardío de Cutolo	1.58 (0.73 – 3.40)	0.224		
Corticoides	1.56 (0.69 – 3.53)	0.283		
Terapia inmunosupresora	2.30 (1.10 – 4.83)	0.027	1.63 (0.58 – 4.62)	0.356
Vasodilatadores específicos	1.98 (0.92 – 4.27)	0.080		
<i>Videocapilaroscopia durante seguimiento</i>				
Cambio respecto de la VCP basal	1.03 (0.50 – 2.14)	0.932		
Pérdida capilar durante seguimiento	1.24 (0.55 – 2.81)	0.600		
Dilataciones capilares durante seguimiento	0.44 (0.10 – 1.84)	0.258		
Megacapilares durante seguimiento	0.61 (0.18 – 2.02)	0.417		
Microhemorragias durante seguimiento	0.21 (0.03 – 1.52)	0.122		
Neoangiogénesis durante seguimiento	2.54 (1.03 – 6.29)	0.044	1.93 (0.74 – 5.02)	0.179
Pérdida o neoangiogénesis durante seguimiento	1.54 (0.72 – 3.33)	0.267		
Progresión del patrón de Cutolo durante el seguimiento	1.19 (0.53 – 2.70)	0.672		

HR: hazard ratio, FVC: capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono
 * variables incluidas en el análisis multivariante si p< 0.05 en el análisis univariante



6.DISCUSIÓN

El estudio de VCP basal identificó que los pacientes con EPI presentaban menor densidad capilar, más número de neoangiogénesis y mayor frecuencia de patrón tardío de Cutolo. Los pacientes con HAP presentaban más neoangiogénesis. El patrón tardío se correlacionó con peores valores en la PFR basal, tanto en la FVC como en la DLCO. La neoangiogénesis basal y el patrón tardío se asociaron de forma independiente a menores valores de FVC y los megacapilares a una menor DLCO.

La concordancia inter e intraobservador tanto en los hallazgos de la VCP cuantitativa como cualitativa era alta.

En el estudio de la progresión de la enfermedad en relación al patrón de VCP basal, el patrón tardío se asoció a mayor progresión global de la enfermedad, nuevas úlceras digitales, a progresión pulmonar valorada de forma combinada y a muerte. La neoangiogénesis basal fue factor de riesgo de progresión global de la enfermedad así como de progresión pulmonar según la variable combinada y muerte. La densidad capilar basal fue un factor protector de progresión global de la enfermedad, de la aparición de nuevas UD, de progresión pulmonar y de muerte. La neoangiogénesis basal fue el único factor capilaroscópico de riesgo independiente de muerte.

Posteriormente se realizó el trabajo teniendo en cuenta la VCP evolutiva. El subgrupo con VCP de seguimiento presentaban menos HAP de forma basal, menos mortalidad, menos frecuencia de VRT elevada u otros signos de HP, menor número de neoangiogénesis y mayor proporción de patrón temprano en la VCP basal. La aparición o empeoramiento de neoangiogénesis en la VCP de seguimiento fue factor de riesgo de progresión global y de la variable combinada de progresión pulmonar. La aparición o empeoramiento de pérdida capilar o de neoangiogénesis se identificó como factor de riesgo independiente de progresión global.

6.1. ESTUDIO BASAL

Desde el inicio de la capilaroscopia, se planteó el uso de la técnica como biomarcador pronóstico en la evolución de los pacientes con diferentes conectivopatías, y en particular la ES, ya que los cambios progresivos estaban asociados a evolución clínica (173). Caramaschi, *et al.* (152) y Bredemeier, *et al.* (174) observaron que los cambios en la VCP tanto cuantitativa como cualitativa se relacionaba con una mayor afección vascular y pulmonar. Posteriormente Smith, *et al.* (159) relacionaron los cambios en la VCP con el riesgo de evolución de la afección orgánica. En los últimos años se han realizado nuevos estudios con resultados más robustos confirmando el valor pronóstico de la capilaroscopia (160, 161).

En primer lugar se planteó un estudio de correlación pronóstica de los hallazgos capilaroscópicos basales con las manifestaciones clínicas basales y las complicaciones aparecidas durante la evolución de la enfermedad de forma prospectiva. Posteriormente para determinar el poder predictivo de los cambios en las alteraciones capilaroscópicas durante el seguimiento, se realizó un análisis prospectivo valorando la progresión de la enfermedad.

6.1.1. Concordancia inter e intraobservador

En nuestro estudio la concordancia intraobservador y la fiabilidad interobservador respecto de las VCP cuantitativas fueron igual o superiores a estudios previos (130). La alta concordancia se puede justificar porque se valoró la media de los hallazgos al realizar el análisis de todas las imágenes de VCP de cada paciente, en lugar de una sola imagen por paciente, lo que refleja de una forma más real la VCP de la práctica diaria. Respecto de los análisis de la VCP cualitativa según los patrones de Cutolo fueron evaluados con una fiabilidad casi perfecta.

6.1.2. Análisis de la VCP basal por grupos terapéuticos basales.

6.1.2.1. Corticoides e inmunosupresores

En el estudio VCP basal los pacientes tratados con corticoides presentaban una menor cantidad de megacapilares, presentando, sin embargo, mayor neoangiogénesis que los pacientes no tratados con ellos. Esta mayor neoangiogénesis se observó también en aquellos pacientes tratados con otros inmunosupresores. Además ambos tipos de tratamiento se correlacionaron con la presencia de un patrón tardío de Cutolo. Estos resultados podrían estar en relación con que los pacientes que presentan afecciones viscerales requieren tratamiento inmunosupresor (bien corticoideo, bien de otro tipo) y presentan estadios más avanzados de la enfermedad y una mayor afección microvascular, la cual se ve reflejada en la VCP con la presencia de dichos cambios.

En diferentes estudios se ha valorado la mejoría de los hallazgos capilaroscópicos con el tratamiento inmunosupresor, obteniendo resultados muy dispares. Así Caramaschi, *et al.* (152, 175) obtuvieron resultados contradictorios en sus estudios, con pacientes que seguían tratamiento inmunosupresor y vasodilatador y siguieron evoluciones diferentes en cuanto al patrón capilaroscópico. Vilela, *et al.* (176) no observaron cambios en el patrón capilaroscópico con la terapia inmunosupresora, si bien observaron menor progresión y menos anomalías a los 24 meses de tratamiento

con rituximab en 4 casos y por el contrario, Miniati, *et al.* observaron una clara mejoría del patrón VCP tras el trasplante de médula ósea, observando la involución del patrón tardío al patrón activo en los controles (177).

Actualmente está en desarrollo un ensayo clínico en el que se evaluará si inhibiendo el proceso inflamatorio se impide la progresión a ES. Para ello se analiza la administración de dosis altas de metilprednisolona en pacientes con preesclerodermia y se valoran los cambios capilaroscópicos a las 12 semanas, principalmente la densidad capilar. Con ello se pretende prevenir el desarrollo de la enfermedad en los estadios muy precoces, y se determinarán biomarcadores que permitan objetivar la actividad de la enfermedad (178).

6.1.2.2. Vasodilatadores

Los vasodilatadores son las drogas más usadas en ES debido a que la afección vascular en forma de FR es prácticamente universal y las UD se manifiestan en la mitad de los pacientes. El efecto que tienen sobre la microcirculación ha sido largamente estudiado, siendo bosentan e iloprost los más utilizados, solos o en combinación (179).

En nuestro estudio los pacientes tratados con calcioantagonistas no expresaban cambios capilaroscópicos ni un patrón determinado. En un estudio previo se observó que los pacientes tratados con calcioantagonistas no presentaban cambios en el patrón capilaroscópico durante su uso a lo largo de tres años (180).

Respecto del tratamiento con vasodilatadores específicos, en nuestro estudio se observó que los pacientes con dicha terapia presentaban una menor densidad capilar, así como una mayor neoangiogénesis. Estos datos contrastan con los obtenidos previamente, en los que el uso de dichas terapias, sobre todo la combinación de bosentan e iloprost, provocó una mejoría de la microcirculación secundaria a la vasodilatación y a los efectos antiproliferativos y antitrombóticos de dichos fármacos (179-181), observando, como consecuencia, un aumento de la densidad capilar, disminución de las áreas avasculares y disminución de las dilataciones, sin embargo se identificó un aumento de la neoangiogénesis (181). En un estudio en el que incluyeron 95 pacientes (182) en tratamiento combinado de iloprost y bosentan, presentaron una disminución de las dilataciones y un aumento de la neoangiogénesis, sin cambios en la densidad capilar en los pacientes en terapia combinada respecto de los que estaban en monoterapia con iloprost, datos más acordes con nuestro estudio. En los estudios donde se analiza la monoterapia también se observa un empeoramiento del patrón capilaroscópico (181, 183). Hay que tomar con precaución los resultados, porque algunos son estudios observacionales y no controlados.

Los pacientes bajo tratamiento vasodilatador presentaron de forma mayoritaria un patrón tardío de Cutolo, dato similar al de otros estudios (184). Además se objetivó que el uso de estos fármacos se relacionaba inversamente con los patrones temprano y normal/inespecífico. En el estudio de Bellando-Randone, *et al.* (185) se observó que los pacientes con enfermedad menos evolucionada (definida como < 10 puntos en los criterios clasificatorios ACR/EULAR de 2013) que recibían terapia combinada (bosentan e iloprost) presentaban una mejoría del patrón capilaroscópico con disminución del patrón tardío. Sin embargo, estos resultados no se replicaron en la totalidad de dicha cohorte ni cuando se analizaron los pacientes con monoterapia.

La presencia en nuestro estudio de una mayor proporción de patrón tardío en los pacientes bajo tratamiento vasodilatador puede explicarse por las afecciones orgánicas que motivan el uso de dichos tratamientos, tanto UD como HAP (37), que se asocian a un patrón más avanzado y no tanto como consecuencia del tratamiento en sí mismo.

Sin embargo, dada la posible implicación de los tratamientos en la modificación de la VCP en el seguimiento, su estudio está justificado en los análisis multivariantes posteriores.

6.2. ESTUDIO I

ANÁLISIS DE LA VCP BASAL DEPENDIENDO DE LA AFECCIÓN PULMONAR

6.2.1. Asociación entre parámetros VCP cualitativa y parámetros de PFR y ecocardiografía

En nuestro estudio el patrón tardío de Cutolo se relacionó con la presencia de EPI. Además se comprobó una correlación significativa entre la presencia de dicho patrón y menores valores de FVC y DLCO y mayor proporción de pacientes con PFR significativamente alteradas con FVC < 70% y DLCO < 60%, resultados similares a otros trabajos (152, 155).

Se analizó por primera vez la asociación entre los patrones cualitativos de VCP y los parámetros ecocardiográficos (FEVI, TAPSE, PAPs y VRT) y al realizar dicho estudio se halló una mayor proporción de VRT $\geq 2.9\text{m/s}$ u otros signos de HP en la ecocardiografía en los pacientes con patrón tardío respecto del resto de patrones. Esta asociación es concordante con los datos hallados en su estudio por Markusse, *et al.* (155) quienes observaron, mediante una metodología diferente, que la prevalencia de la PAPs se relacionaba con un patrón capilaroscópico basal más evolucionado, siendo éste además un factor de riesgo independiente de afección cardio-pulmonar.

Al realizar el estudio capilaroscópico basal en relación a EPI, encontramos que la menor densidad capilar (pérdida capilar) se relaciona de forma transversal con una mayor prevalencia de afección intersticial, lo cual coincide con resultados de estudios transversales previos (160, 174, 186-188), donde los pacientes con EPI-ES presentaban una menor densidad capilar que aquellos ES sin EPI.

En el estudio longitudinal de Sulli, *et al.* (187) se analizaron 38 pacientes con patrón temprano y se observó correlación entre la pérdida capilar y la afección pulmonar, que además fue más prevalente en los pacientes que desarrollaron patrón tardío (4/5, 80%) respecto de los pacientes que evolucionaron a patrón activo (10/13, 77%) o que se mantuvieron con patrón temprano (1/18, 6%).

Nuestros datos son similares a los observados en otros estudios transversales previos como el de Bredemeier, *et al.* (174) de VCP semicuantitativa, donde se identificaron más áreas avasculares en pacientes con opacidades en vidrio deslustrado en la TCAR. En el estudio de Castellvi, *et al.* (188) se observó que los pacientes con pérdida capilar (definida como < 7 capilares/mm) presentaban mayor frecuencia de EPI y menores valores de DLCO y FVC respecto de los pacientes sin pérdida capilar,

asociación que también fue confirmada en el estudio de Caetano, *et al.* (186), que en cambio no observamos en el presente estudio.

La mayor incidencia de neoangiogénesis en los pacientes afectos de EPI (189) que observamos en nuestro estudio, ha sido confirmada en otros estudios y en un metaanálisis posterior (190).

Respecto del estudio cualitativo, se pudo comprobar que los pacientes con EPI, presentaban más frecuentemente un patrón tardío. Numerosos estudios han observado la relación entre los patrones de Cutolo, especialmente el activo y tardío, y la afección pulmonar (152, 155, 159, 160, 190). En nuestro estudio además se observó una correlación entre el patrón tardío de Cutolo y la disminución de los parámetros de la FVC y la DLCO. Este resultado sugiere una mayor afección microvascular en los pacientes con afección pulmonar más grave.

Caramaschi, *et al.* (152) observaron que los pacientes con patrón tardío presentaban un riesgo incrementado de afección pulmonar moderada-grave según la escala de gravedad de Medsger, con tendencia a menor FVC y DLCO en dichos pacientes y mayor riesgo de EPI. En el estudio de Markusse, *et al.* (155) también se observó que los patrones VCP estaban asociados a afección cardíaca y pulmonar de forma independiente a los autoanticuerpos presentados. Además en situaciones específicas, los patrones más graves presentan un mayor riesgo de manifestaciones cardiopulmonares aunque el patrón inmunológico sea de bajo riesgo.

En nuestro estudio se evidenció que una mayor presencia de neoangiogénesis y de patrón tardío en la VCP cualitativa se asociaba a la presencia de HAP.

Ya en estudios transversales previos se había observado la correlación entre la presencia de un patrón activo y/o tardío y la HAP (191, 192). En el metaanálisis de Smith, *et al.* (193), en el que se incluyen los estudios de Guillen del Castillo (189) y Ricciari, *et al.* (192) de 2013 también se observó que la neoangiogénesis se correlacionaba con la progresión de la afección vascular pulmonar. En los estudios de Sulli (187) y Castellví (188) la neoangiogénesis en el inicio del estudio también se relaciona con la afección vascular pulmonar. En el estudio de Corrado, *et al.* (190) donde se incluyen 39 pacientes con ES, la HAP se correlacionaba con un patrón capilaroscópico más grave (activo o tardío), con capilares más dilatados, mayor neoangiogénesis y menos densidad capilar en estos pacientes respecto de los pacientes sin HAP. En relación a este hallazgo, estudios previos (192) observaron que el mayor número de áreas avasculares (puntuación > 1) se correlacionaban con esta complicación. Sin embargo, en nuestro estudio la densidad capilar no se asoció a HAP.

6.2.2. Análisis de regresión lineal múltiple para identificar factores asociados a los parámetros funcionales respiratorios.

En el estudio multivariante en relación a la VCP cualitativa, tomando la FVC como variable dependiente, se identificó el patrón tardío como factor independiente asociado a valores de DLCO disminuidos, del mismo modo que el sexo masculino y los cambios intersticiales en la TCAR. Por el contrario, la presencia de ACA tenía tendencia a ser factor protector pero no se alcanzó la significación estadística.

Cuando se valoró la DLCO como variable dependiente, ningún dato de la VCP cualitativa alcanzó la significación estadística.

Los factores asociados a valores disminuidos de DLCO fueron: la menor FVC, los cambios intersticiales en la TCAR, la HAP confirmada por CCD, la VRT ≥ 2.9 m/s u otros signos de HP en la ecocardiografía y la presencia de UD previas.

Varios estudios transversales han observado una asociación significativa entre los patrones activo/tardío y los parámetros de función respiratoria (179). Caramaschi, *et al.* (152) encontraron una asociación entre el patrón tardío y valores disminuidos de FVC; sin embargo también se halló, contrariamente a nuestro estudio, una correlación entre el patrón capilaroscópico y la disminución de la DLCO. El estudio de Markusse, *et al.* (155) puso de manifiesto que de forma independiente a los autoanticuerpos específicos, los patrones de la VCP se correlacionaban con valores disminuidos de DLCO, con la presencia de EPI, la disminución del consumo de oxígeno en la cicloergometría, con niveles NT-proBNP más altos y con el aumento de la PAPs. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio no halló asociación con la FVC.

Así nuestros datos apoyan estudios previos, indicando que una mayor desestructuración capilar, como el patrón tardío, se relacionan con una disminución de FVC. Castellví, *et al.* (188) hallaron relación entre la pérdida capilar y valores disminuidos de FVC y DLCO. Caetano, *et al.* (186) en el estudio multivariante identificaron una asociación entre alteraciones cualitativas como la pérdida capilar y la presencia de áreas avasculares con valores disminuidos de FVC y DLCO, alteraciones características del patrón tardío. En otros estudios han encontrado correlación entre el patrón activo de Maricq y el descenso de la capacidad pulmonar total, variable correlativa a la FVC (194). Ghizzoni, *et al.* (147) hallaron que los pacientes que presentaban un patrón de esclerodermia en la VCP basal respecto de los pacientes con patrón normal o inespecífico se asociaron más frecuentemente a la presencia de UD, EPI en TCAR y los valores de DLCO $< 75\%$, además de más melanodermia, telangiectasias y CRE.

En un estudio más reciente (195) únicamente se ha observado que el patrón tardío se relacionaba con una DLCO disminuida basal. La falta de asociación en nuestro estudio entre el patrón capilaroscópico más avanzado y dicho valor de DLCO se puede justificar porque hemos realizado un análisis multivariante ajustando por el resto de parámetros tanto espirométricos como clínicos, perdiendo potencia estadística para encontrar una posible asociación entre ambas variables.

La presencia de UD como un factor independiente de afección de DLCO, se justificaría por la afección microvascular característica de la ES tanto a nivel periférico como pulmonar. Tolosa-Vilella, *et al.* (37) observaron que la presencia de UD se relacionaba con mayor prevalencia de EPI y $DLCO/VA < 70\%$, disminución del valor esperado de FVC y del $DLCO/VA$ y presencia de HP, entre otros factores, datos que van en la misma línea que nuestros hallazgos.

De forma similar al estudio de VCP cualitativa, se procedió al estudio de la VCP cuantitativa. Cuando analizamos la relación de los parámetros pulmonares con la VCP cuantitativa se observó que la neoangiogénesis, el sexo masculino y la presencia de EPI en la TCAR eran factores independientes asociados a valores inferiores de FVC, y que la presencia de ACA era un factor protector, coincidiendo con los resultados observados en estudios previos, en los que la presencia de ACA se asoció a valores de FVC más altos (91, 196). Los pacientes con ES y EPI extensa pueden presentar mayores alteraciones capilares, fenómenos de angiogénesis y vasculogénesis inefectiva, lo que puede explicar una mayor frecuencia de capilares desestructurados o arborescentes, típicos de la neoangiogénesis (197).

En los estudios de Freire, *et al.* (198) y Hussein, *et al.* (199), el sexo fue un factor independiente de progresión pulmonar en relación a disminución de FVC, datos que coinciden con nuestros hallazgos.

En un estudio reciente de Vilella, *et al.* (195) se observó que, contrariamente a nuestro estudio, la FVC disminuida se relacionaba con la pérdida capilar en la VCP basal, distinguiendo entre “baja densidad capilar (< 7 capilares/mm), y “densidad capilar extremadamente baja” (≤ 3 capilares/mm). Sin embargo al realizar el análisis multivariante sólo esta última mantuvo la significación estadística respecto de la disminución de FVC, pero con un IC muy amplio.

Al analizar los datos VCP en relación a la DLCO, se observó que los capilares dilatados se relacionaban con valores de DLCO más altos, siendo, por el contrario, los megacapilares un factor independiente de disminución de este parámetro. Del mismo modo, la presencia de cambios intersticiales en TCAR, la HAP confirmada por la CCD y la $VRT \geq 2.9\text{m/s}$ u otros signos de HP en la ecocardiografía también se confirmaron

como factores independientes para una disminución de esta DLCO. La FVC mostraba una correlación positiva con la DLCO.

Los valores bajos de DLCO se pueden considerar variable subrogada de la presencia de HP. Nuestros datos de VCP apoyan los obtenidos por Corrado, *et al.* (191), en los que los pacientes con HAP-ES presentaban mayor pérdida capilar, capilares más dilatados (con criterios de megacapilar) y mayor número de neoangiogénesis respecto de los pacientes ES sin HAP. Previamente Hofstee, *et al.* (200) obtuvieron resultados diferentes a los nuestros ya que el tamaño de los capilares no difería entre pacientes con HAP-ES (n = 21) y ES-sin HAP (n = 19), pero sí era superior en pacientes con HAP-ES, presentando menor densidad capilar respecto a un grupo de pacientes con HAP idiopática. La densidad capilar se correlacionó negativamente con la PAPm en la CCD tanto en los pacientes con HAP-ES como con HAP idiopática. Postularon que las dilataciones capilares y la menor densidad (pérdida capilar) se relacionaban más con la presencia de ES que con la existencia de HAP. Sin embargo, el bajo número de pacientes incluidos pudo disminuir de forma importante a la potencia estadística.

La caída de DLCO aislada se relacionó con la HAP según la CCD, y de la misma manera también se asoció a la medición de valores elevados de VRT o a otros signos de HP por ecocardiografía de forma independiente.

La aparición de UD se correlacionaba con una tendencia a la disminución de DLCO, lo cual nos sugiere que la afección vascular periférica también se refleja a nivel pulmonar con disminución de este parámetro, dado que se presume que los cambios estructurales en la microcirculación sistémica preceden a los cambios en la circulación pulmonar (200), por ello la VCP puede reflejar la vasculopatía pulmonar.

6.3. ESTUDIO II

ANÁLISIS DE LA VCP BASAL EN RELACIÓN CON LA PROGRESIÓN DE LA ESCLERODERMIA

En el análisis de la implicación de los datos VCP basales en la progresión de la ES, se observó que los pacientes con patrón tardío en la VCP basal presentaban mayor frecuencia de progresión global de la enfermedad, a expensas de mayor afectación músculo-esquelética (principalmente en forma de artritis), nuevas UD y muerte. Más concretamente, 1 de cada 10 pacientes con patrón tardío desarrolló una nueva artritis, un 20% un nuevo episodio de UD y un 20% fallecieron durante una mediana de seguimiento de 51 meses.

En nuestra serie no se produjo ningún episodio de crisis renal esclerodérmica, probablemente debido a la baja prevalencia de esta complicación (3-10%) (201) y a la baja proporción de pacientes con subtipo EScd de menos de 5 años de evolución.

Nuestros resultados son concordantes a lo descrito en la literatura. El estudio de Smith, *et al.* (159) mostró que los pacientes con un patrón VCP tardío desarrollaron durante los siguientes 18-24 meses una afectación vascular periférica futura más grave valorada mediante la escala de gravedad de Medsger (se incluye la presencia de lesiones en mordedura de rata, UD o gangrena digital) (OR = 16.07). De igual manera el riesgo de desarrollar una afectación pulmonar grave (categoría 2-4 de la escala de gravedad de Medsger) en los pacientes con patrón tardío estuvo asociado a una OR de 12.68 respecto del patrón normal. Los mismos autores en un estudio posterior (160) corroboraron dichos hallazgos, obteniendo una asociación entre el patrón tardío y la aparición de una nueva afectación orgánica grave en la escala de Medgser con OR = 26.69 en el estudio multivariante respecto del patrón normal (OR = 6.66). Del mismo modo, identificaron una asociación para el desarrollo de nueva afectación vascular periférica grave con OR de 6.86. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio no identificaron asociaciones con el resto de afecciones orgánicas por separado.

Nuestro trabajo es el primero que asocia el patrón de VCP basal a la aparición de nueva afectación músculo-esquelética, principalmente articular, y con la muerte. Por otro lado el patrón tardío se asoció a la variable combinada de progresión pulmonar, de hecho la mitad de los pacientes presentó esta complicación a lo largo del seguimiento. La metodología de la variable combinada fue en realidad similar a la utilizada por estudios previos de afectación pulmonar grave según la escala de gravedad de Medsger, dado que estos últimos combinaban datos de empeoramiento de FVC o DLCO inferior al 70%, la presencia de PAPs > 50mmHg en la ecocardiografía o bien la necesidad de

oxigenoterapia, sin embargo nuestra metodología fue más estricta al definir el empeoramiento como la caída de FVC superior al 10% (85) o la aparición de una nueva HAP según la CCD.

6.3.1. Análisis univariante y multivariante para identificar factores independientes de progresión

Al estudiar los predictores de progresión asociados a *progresión global de la ES*, en el estudio univariante observamos como factores de riesgo clínicos el subtipo EScd, la presencia de UD previas, la EPI, la HAP, la afección músculo-esquelética, la presencia de una FVC < 70% y una DLCO < 60%, siendo desde el punto de vista de la VCP el patrón tardío y el número de neoangiogénesis basal factores de riesgo, hallando como factor protector a la densidad capilar. Al realizar el análisis multivariante la presencia la afección músculo-esquelética basal fue la única que se mostró como factor independiente de riesgo.

El hallazgo de la densidad capilar como un factor protector también se demostró en el estudio univariante de Avouac *et al.* (161), de este modo en dicho estudio la pérdida capilar grave en la VCP basal fue también un factor de riesgo de progresión global de la enfermedad.

En nuestro trabajo, al igual que en el de Avouac, en el análisis multivariante las variables capilaroscópicas basales no conservaron su significación estadística, lo que puede ser debido a que los pacientes incluidos presentaban características clínicas de enfermedad evolucionada, por lo que al ajustar por variables ninguna de ellas se mostrara como factor independiente.

La presencia la afección músculo-esquelética basal fue el único factor independiente de riesgo de progresión. En un estudio prospectivo durante dos años de la cohorte EUSTAR (202) sobre 1301 pacientes con una duración de la enfermedad ≤ 3 años, se observó que tanto la sinovitis articular como los roces tendinosos eran factores independientes de progresión global de la enfermedad (definida como progresión en al menos un órgano) y de progresión cutánea (en relación a empeoramiento del mRSS).

El tratamiento inmunosupresor, los corticoides y los vasodilatadores específicos, tampoco conservaron su valor predictivo en el análisis multivariante, posiblemente porque el uso de dichos fármacos se realiza en pacientes con afecciones orgánicas de la ES más graves, no siendo *per se* predictores de progresión global.

Dentro de los datos VCP, el patrón tardío y la neoangiogénesis también se mostraron como factores predictores de progresión global, mientras que la densidad capilar era un factor protector, como se mencionó anteriormente. Estos datos

capilaroscópicos coinciden con los obtenidos por Avouac, *et al.* (161) en su serie y con otros estudios prospectivos que hallaron asociación entre el patrón tardío y la afección vascular periférica grave en la escala de Medsger en los siguientes 18-24 meses (159, 160, 203). Sin embargo, en nuestro estudio y al igual que en la serie de Avouac, *et al.* dichos hallazgos capilaroscópicos no conservaron su valor predictivo en el análisis multivariante, por lo que no se pudieran considerar factores independientes de progresión global de la enfermedad.

Los factores predictores de la *aparición de UD* fueron la presencia de UD previas, el patrón tardío y el tratamiento con vasodilatadores específicos y calcioantagonistas en el análisis univariante, siendo la densidad capilar un factor protector. Al realizar el análisis multivariante, ninguno de los factores conservó la significación estadística.

En el estudio univariante de Sebastiani, *et al.* (157) se observó que la densidad capilar, junto con el número de megacapilares y el máximo diámetro observado dentro de un índice de riesgo capilaroscópico denominado CSURI, posteriormente validado por los mismos autores (158), permitía identificar los pacientes en riesgo de desarrollo de UD en los 3 meses posteriores a la VCP. Un estudio multicéntrico con 623 pacientes también identificó la densidad capilar y el patrón tardío como factores predictores de nuevas UD en los siguientes 6 meses en aquellos pacientes que ya habían sufrido un episodio previo de UD (204). Sin embargo, en nuestra serie, el análisis multivariante no mostró ningún factor independiente predictivo de afección por UD, si bien el patrón tardío presentó una tendencia.

Los datos cuantitativos son acordes con los publicados por Avouac, *et al.* (161), quienes observaron que la pérdida capilar, dato complementario a la densidad capilar, y la neoangiogénesis en la VCP basal predecían una progresión global de la enfermedad y la aparición de nuevas UD en la evolución. La relevancia de la densidad capilar como factor pronóstico en el desarrollo de nuevas UD en nuestro trabajo, apoya los resultados encontrados en la literatura. Tolosa-Vilella, *et al.* (37) observaron que la presencia de UD se relacionaba en la cohorte global con mayor prevalencia de patrón activo de Maricq, que se caracteriza por la pérdida capilar y por tanto es complementario al patrón tardío de Cutolo. Además se halló la asociación a una edad más temprana al diagnóstico de la ES, al subtipo EScd, a mayor frecuencia de manifestaciones vasculares periféricas (FR, telangiectasias y acroosteólisis), afección esofágica y gastrointestinal, mayor prevalencia de EPI y $\text{DLCO/VA} < 70\%$, disminución de la FVC y del DLCO/VA del predicho y presencia de HP, así como mayor uso de tratamiento vasodilatador específico y mayor afección a nivel cardiaco, músculo-esquelético y crisis renal esclerodérmica, anticuerpos anti-topo I y mayor mortalidad. El análisis multivariante de

ese estudio mostró que la historia de UD previa o actual se asoció de forma independiente a una edad más temprana al diagnóstico de ES, al subtipo EScd, manifestaciones vasculares periféricas (FR, telangiectasia y acroosteólisis), calcinosis, EPI y mayor mortalidad por todas las causas, pero no a la VCP ni a otros fenómenos vasculares como HAP o CRE.

La aparición de los vasodilatadores específicos y los calcioantagonistas como factores de riesgo en el análisis univariante pudiera estar en relación a que los pacientes de nuestra serie con afección vascular previa más evolucionada en forma de UD, estaban siendo tratados más frecuentemente con dichas terapias, y son los pacientes con UD los que presentan más riesgo de presentar una nueva recidiva de las mismas tal y como han demostrado algunos estudios (37, 204). Este hecho quizás es responsable de que los tratamientos no conservaron su valor de riesgo en el análisis multivariante.

En la búsqueda de predictores de *progresión de EPI*, entendida como caída relativa igual o superior a un 10% en la FVC en el momento basal, la afección músculo-esquelética, la edad y la terapia inmunosupresora fueron los factores de riesgo en el análisis univariante, confirmándose los dos últimos como factores independientes de progresión en el multivariante, probablemente porque a mayor edad los pacientes presentan una enfermedad más evolucionada y con ello una mayor afección pulmonar y, además, la probabilidad de toma de inmunosupresores es mayor en aquellos con afección más grave y por tanto con más predisposición a su progresión.

La presencia de afección músculo-esquelética en el estudio univariante como variable predictora de progresión de EPI, es consistente con el modelo SPAR (205). En dicho estudio se observó que la disminución de la SpO₂ < 94% al finalizar el TM6M junto con la presencia de afección músculo-esquelética en forma de artritis, predecía la progresión de la EPI leve (diagnosticada por TCAR) de forma independiente en el siguiente año. En dicho estudio se definió la progresión como caída de FVC ≥15%, o caída de FVC ≥ 10% combinada con una disminución de la DLCO ≥ 15%.

Los factores pronósticos independientes de nuestro estudio, la edad y la terapia inmunosupresora, no han sido hallados previamente, dado que los estudios previos se centran en la afección pulmonar sin diferencias entre afección vascular o EPI (159) o refiriéndose exclusivamente a la afección vascular pulmonar definida como nueva aparición de HP precapilar en la CCD (161).

Con nuestros resultados no podemos afirmar que los hallazgos capilaroscópicos basales puedan ser de utilidad para valorar la progresión de la EPI. Por otro lado, en nuestro trabajo un 24% de los pacientes presentó una progresión de la EPI en un

período de seguimiento de 51 meses, cuyo dato es similar a lo publicado recientemente. Según un estudio del grupo EUSTAR (86) el 27% de los pacientes progresaron en 12 meses, si bien en este último estudio se consideró progresión al menos moderada cuando la FVC disminuyó un 5%, y en el estudio a 5 años describió progresión al menos moderada en un 37% y significativa (caída de >10% de la FVC) en el 23%.

La presencia de afección pulmonar es una de las causas más importantes de muerte como lo indica la serie del RESCLE (64) y un metaanálisis al respecto (15).

De esta manera, se estableció una nueva *variable combinada de progresión pulmonar* para valorar los factores que influyen en dicha afección en el tiempo, incluyendo: EPI de nueva aparición, HAP de nueva aparición, caída relativa de la FVC > 10%, necesidad de oxigenoterapia, el trasplante pulmonar o la muerte.

En el análisis univariante de los posibles factores de riesgo de esta evolución, fueron la edad, la presencia de HAP, la FVC < 70% y la DLCO < 60% dentro de las variables clínicas. En relación a los datos capilaroscópicos, este análisis mostró que la presencia de neoangiogénesis y el patrón tardío eran los factores de riesgo de progresión, siendo la densidad capilar un factor protector, lo cual corrobora los datos obtenidos previamente, en los que los pacientes con patrones capilaroscópicos más avanzados (especialmente el patrón tardío) pueden predecir mayor afección pulmonar grave futura según la escala de gravedad de Medgser que incluye una evaluación multimodal tanto con parámetros espirométricos de función pulmonar, necesidad de oxigenoterapia o PAPs estimada por ecocardiografía (159, 160) y dicha afección pulmonar se relaciona tanto con la pérdida capilar como con la neoangiogénesis (161, 174, 186, 188, 200). El estudio multivariante confirmó a la edad como el único factor independiente de evolución.

En relación a la afección vascular pulmonar, Vioilliot, *et al.* (206) realizaron un estudio con 42 pacientes afectos de ES, a los que les realizaron una ecocardiografía y una VCP al inicio del estudio, definiendo HP como PAPs > 35 mmHg y HP inducida por ejercicio como PAPs > 50 mmHg en la ecocardiografía de esfuerzo. El 28% de pacientes sin HP basal desarrollaron HP, todos pertenecientes al grupo de HP inducida por ejercicio basal. Un patrón activo-tardío en la capilaroscopia se relacionó con mayor riesgo de HP durante el seguimiento (HR : 9.1). Previamente Smith, *et al.* en 2012, hallaron una fuerte asociación entre los patrones VCP y la futura afección pulmonar grave a los 18-24 meses, estando incrementada la probabilidad de dicha afección con una OR = 12.68 en los pacientes con un patrón tardío (159).

De forma similar, Avouac, *et al.* (161) observaron que la neoangiogénesis basal era un factor predictor independiente de progresión vascular pulmonar, definida como nueva

HP precapilar diagnosticada por CCD, al realizar una estratificación por duración de enfermedad (HR = 11.12).

Con respecto de los tratamientos, el uso de vasodilatadores específicos se mostró como un factor de riesgo de progresión en el análisis univariante lo cual puede venir determinado, al igual que en el estudio de variables previas, por el mayor uso de estos fármacos en los pacientes que presentan ya afección pulmonar al inicio del estudio principalmente vascular. Sin embargo, al realizar el análisis multivariante, estos candidatos no conservaron la significación estadística, siendo únicamente la edad el único predictor de empeoramiento a nivel pulmonar, dato que coincide con el estudio de Simeón-Aznar, *et al.* (64) en el que se observó que una mayor edad al inicio de la enfermedad es un factor independiente de mortalidad y probablemente, un factor de progresión de la variable combinada.

La *mortalidad* no ha sido el objetivo de estudio principal en las publicaciones previas debido al corto tiempo de seguimiento. Sin embargo, con una mediana de seguimiento en nuestro trabajo de 4 años, cobró importancia la evaluación de los factores predictores de la misma.

Al realizar el análisis univariante se mostraron significativos la mayor edad, la HAP, la FVC < 70% y la DLCO < 60% como factores de riesgo clínicos. Dentro de la VCP se halló que el número de neoangiogénesis en la valoración cuantitativa y el patrón tardío de Cutolo en la cualitativa, eran factores de riesgo significativos de evolución, siendo el número de dilataciones capilares un factor protector. Respecto de los tratamientos, el uso de corticoides y vasodilatadores específicos fueron identificado como factores de riesgo. Los datos obtenidos pudieran identificar aquellos pacientes con una mayor actividad de la enfermedad: patrones capilaroscópicos más evolucionados, con mayor afección pulmonar especialmente la HAP o bien con parámetros respiratorios reducidos, y, por ello, bajo tratamiento activo vasodilatador. En el análisis multivariante fueron la edad, la HAP y la neoangiogénesis los factores pronósticos de muerte.

Estas características coinciden con los datos de estudios previos, en los que la afección pulmonar se relaciona con mayores cambios capilaroscópicos (152, 155, 161, 191). Nuestros datos serían concordantes con los del estudio observacional de Simeón-Aznar, *et al.* (64), en el que se registraron como factores independientes de muerte la EPI, la HAP y la CRE, así como el subtipo EScd y la mayor edad al diagnóstico de la ES, siendo la HAP la mayor causa de muerte relacionada con la ES (sola o acompañada de EPI). Corrado, *et al.* (191) hallaron que la presencia de dilataciones capilares era más común en pacientes con HAP que en aquellos sin esta afección, siendo por tanto

un dato contrario a nuestro hallazgo de factor de protección que presentaban las dilataciones en nuestra serie.

El 10% de nuestros pacientes falleció durante el período mediana de seguimiento de 51 meses, proporción superior al 4% encontrada en series previas en los primeros 5 años (64) sin embargo esta discrepancia se pudiera explicar porque nuestra cohorte era una cohorte prevalente de ES, cuya mediana de tiempo entre el primer síntoma de la ES y la VCP era de 16 años.

El estudio multivariante muestra analogía con los datos de mortalidad previos, confirmando la edad y la HAP como factores independientes de mortalidad e identificó el número de neoangiogénesis como factor capilaroscópico de riesgo independiente. Es la primera vez que se identifica un hallazgo capilaroscópico como relevante relacionado con la mortalidad tras aplicar el estudio multivariante. Simeón, *et al.* (163) publicaron que el patrón activo de Maricq, caracterizado con la pérdida capilar, se asociaba a una mayor mortalidad en el análisis univariante, perdiendo posteriormente este valor al ajustar por otras variables. Otro estudio encontró una puntuación avascular > 1.5 como dato independiente asociado a mayor mortalidad, pero en este caso es discutible la metodología empleada ya que no introdujeron la presencia de HP en el análisis multivariante (207) como variable asociada a mayor mortalidad.

6.4. ESTUDIO III

ANÁLISIS DE LOS HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS EVOLUTIVOS

Avouac, *et al.* (161) postularon que la VCP secuencial puede usarse como una herramienta para identificar los pacientes en alto riesgo de progresión vascular o cutánea.

Por ello y para valorar los cambios capilaroscópicos y su relación con la clínica evolutiva, se decidió realizar al menos una segunda capilaroscopia durante el curso evolutivo de la enfermedad. Sin embargo, a un tercio de nuestros pacientes no se le realizó una VCP secuencial durante el seguimiento.

Casi la mitad de estos presentaban HAP de forma basal y un tercio fallecieron en el seguimiento, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa respecto del grupo revalorado, lo cual pudiera explicar que la ausencia de VCP secuencial puede haber afectado a pacientes más graves o que han fallecido afectando al reclutamiento de los mismos.

Por esta razón se decidió analizar los datos obtenidos al inicio del estudio en dos grupos: los que realizaron VCP de control y los que no. Los datos obtenidos mostraron la homogeneidad a nivel de datos espirométricos y ecocardiográficos excepto en lo relativo a HAP, en donde se observaron variaciones estadísticamente significativas en la $VRT \geq 2.9$ m/s o presencia de otros signos de HP en la ecocardiografía, lo cual justificaría los datos hallados.

En relación a los datos capilaroscópicos entre los grupos, se observó que los pacientes que no realizaron VCP de seguimiento presentaban más neoangiogénesis que aquellos que sí la realizaron, dato que apoya que precisamente los pacientes con HAP mostraban más dicha característica en la VCP basal como se vio previamente en el presente trabajo y en estudios previos (161, 191).

Dado que se ha expuesto que los patrones avanzados presentan mayor afección orgánica (152, 159-161), se realizó la comparación de VCP cualitativa basal entre los pacientes con seguimiento respecto de los que no lo llevaron a cabo, hallando que en nuestra serie había una mayor cantidad de pacientes con patrón temprano en los que hicieron seguimiento, dato que podría apoyar que estos pacientes presentasen una enfermedad menos agresiva al tener menos proporción de patrones evolucionados.

6.4.1. Características de la cohorte con VCP de seguimiento

Al realizar el estudio capilaroscópico de control, se evaluó la progresión de la enfermedad desde dos perspectivas principales: cambios cualitativos en la VCP y según la progresión del patrón de Cutolo respecto de la basal.

Los cambios cualitativos de forma global, es decir, el empeoramiento o aparición de alguna de las alteraciones capilaroscópicas no mostraron diferencias en el estudio de progresión.

De igual manera, aunque hasta un 24% de pacientes mostró una progresión en el patrón de Cutolo durante el seguimiento, este cambio no se correlacionó con ninguna de las evaluaciones de progresión de la enfermedad. El estudio de Avouac, *et al.* (161) sí demostró que la progresión de un patrón normal, temprano o activo a uno tardío, se relacionaba con el desarrollo de nuevas UD, aparición de HP precapilar por CCD, progresión cutánea y empeoramiento de la escala de Medsger.

La ausencia de diferencias pudiera deberse a una pérdida de potencia de dicho análisis en los pacientes con patrón tardío basal, de forma que aunque representan a los pacientes con más riesgo de progresar sus afecciones orgánicas, pero sin embargo al no poder evolucionar su patrón según las categorías actuales, no permite identificar una asociación con el deterioro clínico. Es por ello, que cobra más relevancia el estudio de evolución de cada hallazgo capilaroscópico por separado, ya que de hecho se puede identificar su aparición o empeoramiento independientemente del patrón de Cutolo basal.

Cuando se procede a la valoración según los cambios de los hallazgos capilaroscópicos por separado, se observó que los factores de riesgo más importantes en la progresión global de la enfermedad fueron la neoangiogénesis en el seguimiento y el parámetro combinado de pérdida o neoangiogénesis en el seguimiento, estando la variable combinada de afección pulmonar relacionada únicamente con la aparición de la neoangiogénesis en la VCP de seguimiento.

Estos datos podrían relacionarse con los hallados por Sulli, *et al.* (187, 208) en sus estudios observacionales durante 5 y 12 años, en los que se objetivó que la prevalencia de afección orgánica se incrementa con la progresión de la gravedad del patrón capilaroscópico, observando que la evolución a un patrón tardío se relacionaba con mayor afección cardiopulmonar, sin embargo en dicho trabajo no se desglosaron los hallazgos cuantitativos en la VCP.

Avouac, *et al.* (161) también observaron que la pérdida capilar progresiva era un fuerte marcador de afección orgánica, prediciendo progresión global de la enfermedad, aparición de nuevas UD, progresión vascular pulmonar (aparición de nueva HP

precapilar según la CCD), el empeoramiento de la induración cutánea y el empeoramiento en la escala de gravedad de Medsger; sin embargo no establecieron correlación entre la neoangiogénesis y la progresión global de la enfermedad, pero encontraron una tendencia positiva entre la aparición de estos cambios en la VCP y el riesgo de desarrollo de nuevas UD.

Ya en estudios previos se había sugerido que los cambios VCP en ES pueden preceder a la afección orgánica (152, 187), por tanto la aparición de neoangiogénesis podría ser un marcador de progresión de dicha afección, sobre todo a nivel pulmonar, pudiendo relacionar su aparición con un empeoramiento futuro de los parámetros de función pulmonar y, por tanto, con una progresión de la enfermedad, al igual que la pérdida capilar.

6.4.2. Análisis univariante y multivariante para identificar factores independientes de progresión en las VCP evolutivas

De forma análoga al análisis sobre la VCP basal, y dada la pérdida de pacientes con afección más grave para el estudio de VCP de seguimiento, se decidió realizar una búsqueda de predictores de evolución de enfermedad sobre aquellos pacientes con VCP posterior, procediendo a un nuevo análisis univariante y multivariante incluyendo tanto las características de la VCP basal como de la evolutiva.

La mitad de los pacientes presentaron una *progresión global de la enfermedad*. El estudio univariante mostró que había múltiples factores de riesgo implicados, como eran el subtipo ES_{cd}, las UD, la EPI, la afección músculo-esquelética, los anticuerpos anti-topo I, la neoangiogénesis basal, la aparición de neoangiogénesis en la evolución, la presencia de pérdida capilar o neoangiogénesis en la evolución, el patrón tardío de Cutolo y el tratamiento con corticoides e inmunosupresores. Nuevamente se encontró que la densidad capilar era un factor protector. Por el contrario, respecto nuestro estudio con VCP basal se dejó de identificar como factores de riesgo la HAP, la FVC < 70%, DLCO < 60% y los vasodilatadores específicos; y se identifican los anticuerpos anti-topo I como nuevo factor asociado a progresión. Esto se puede explicar por la menor prevalencia de HAP en este subestudio y por consiguiente mayor relevancia de variables asociadas a mayor evolución de la EPI como afección orgánica más grave de la ES diferente a la HAP. En el análisis multivariante los factores independientes fueron la presencia de anticuerpos anti-topo I y la aparición o empeoramiento de neoangiogénesis en la evolución.

Estos factores clínicos y terapéuticos se relacionan con una ES con mayor afección orgánica, y, por tanto, con los tratamientos utilizados.

La presencia de anti-topo I como factor pronóstico de evolución de enfermedad concuerda con lo hallado por Nihtyanova, *et al.* (209), en su estudio con 1325 pacientes de ES para una la realización de una nueva clasificación basada en la especificidad autoinmunitaria, los subtipos cutáneos y la duración de la enfermedad que permita una estratificación de riesgo más específica de morbilidad y mortalidad. En dicho estudio organizaron 7 grupos de pacientes. según la afección cutánea (difusa o limitada) y en función del autoanticuerpo específico (ACA, anti-topo I, anti-RNAPIII, anti-U3RNP, anti-PM-Scl), presencia de ANA positivos (+) pero anticuerpos contra antígenos del núcleo extraíble (ENA) negativos (-) o presencia de otros anticuerpos no específicos/ANA negativos. Se realizaron 14 grupos y se estudió como objetivo la supervivencia y la incidencia acumulada de complicaciones orgánicas a los 5, 10, 15 y 20 años para cada grupo. Dentro de cada objetivo, los subgrupos se clasificaron en términos de supervivencia/incidencia acumulada de complicaciones orgánicas y aquellos subgrupos que tenían unas estimaciones similares, se fusionaron, dando lugar a los 7 grupos de pacientes. Así tendríamos los ACA+/-EScl, con la mayor supervivencia a 20 años (65.3%), menor incidencia de EPI clínicamente significativa, 8.5% y CRE (0.3%), baja incidencia de afección cardíaca (4.9%) y presencia de HAP similar al global. Los anti-topo I /EScd presentaban la segunda incidencia de EPI clínicamente significativa más alta (84% a los 15 años), teniendo la menor supervivencia (32.4%) y la segunda más alta incidencia de afección cardíaca (12.9%) a los 20 años. Los anti-topo I+/EScl presentaban una incidencia de EPI clínicamente significativa a los 15 años del 86.1% (la más alta), teniendo la incidencia más baja de HAP (6.9%) y la segunda supervivencia más alta (61.8%) a 20 años. Los pacientes con anti-RNAPIII+ tenían la mayor incidencia de CRE (28.1%). Los Anti-U3RNP+ presentaron la mayor incidencia de HAP (33.8%) y afección cardíaca (13.2%). Entre los pacientes con EScl con otros autoanticuerpos, el riesgo de CRE y afección cardíaca era bajo, con el resto de parámetros similar a los de la media de la cohorte. Los pacientes con EScd y otros anticuerpos, tenían mal pronóstico, con la segunda supervivencia más baja (33.6%) y afectaciones orgánicas frecuentes. A pesar de requerir validación en otras cohortes podría beneficiar la monitorización de la enfermedad y el diseño de ensayos clínicos.

Por tanto, y de acuerdo con lo expuesto, podemos afirmar que la presencia de anti-topo I es un factor de riesgo de progresión global de la enfermedad.

Los datos VCP son similares a los obtenidos por Avouac, *et al.* (161) en su serie en la que la menor densidad capilar al inicio era predictora de progresión global de la enfermedad, aparición de UD y aumento de la esclerosis. La pérdida capilar durante la

evolución y la evolución de cualquier patrón VCP a un patrón tardío fueron marcadores de progresión global de la enfermedad, aparición de nuevas UD, aumento de la esclerosis cutánea, aparición de HP precapilar según la CCD y empeoramiento clínico en la escala de Medsger. De igual forma, en el estudio de Avouac la presencia de neoangiogénesis basal era predictora en el estudio univariante de progresión global de la enfermedad, nuevas UD, nueva HP precapilar y empeoramiento según la escala de Medsger, confirmándose su valor pronóstico respecto de nueva HP precapilar en el estudio multivariante, sin embargo la progresión de la neoangiogénesis a lo largo del seguimiento no se correlacionó con progresión orgánica. En dicho estudio, al realizar el análisis multivariante los autores observaron que la pérdida capilar en la VCP basal no conservó su valor pronóstico, pero sí lo mantuvo la pérdida capilar en la VCP evolutiva. Al contrario que en nuestro estudio, el de Avouac, *et al.* (161) no analizó el valor predictivo basal del patrón capilaroscópico, y no asegura una secuencia temporal clara entre las alteraciones capilaroscópicas y el empeoramiento de las afecciones orgánicas en el seguimiento.

En el análisis multivariante de nuestra serie se halló como factor independiente de progresión global de la enfermedad a la aparición o empeoramiento de neoangiogénesis en la evolución, con una HR 5.93. En la serie de Avouac, *et al.* (161) no se identificó este hallazgo como un marcador de progresión orgánica, por lo que la presencia de este marcador tanto en la VCP basal como en la evolutiva es relevante, cobrando importancia su determinación a lo largo del seguimiento.

La *aparición de nuevas UD* ocurrió en el 13% de pacientes, proporción discretamente superior al 11.2% del estudio realizado en la cohorte global.

En el análisis univariante se halló que la presencia de UD previas, el patrón tardío de Cutolo basal y el uso de calcioantagonistas y vasodilatadores específicos al tiempo de la VCP basal eran factores de riesgo, hallando como factor protector la densidad capilar. En el análisis multivariante, sólo la presencia de UD previas se mostró como factor independiente con una HR 4.80.

Estos resultados fueron similares a los hallados en el estudio univariante de Avouac, *et al.* (161), quienes además identificaron al sexo masculino como posible factor de riesgo y encontraron que los vasodilatadores específicos presentaban una tendencia positiva; si bien al realizar el análisis multivariante confirmaron como predictores la presencia de pérdida capilar y de UD previas, siendo éste último concordante con nuestros hallazgos.

Tolosa-Vilella, *et al.* (37) hallaron que el uso de medicación vasodilatadora específica era mayor en pacientes con historia de UD, sin embargo no se halló

significación estadística en el estudio multivariante, no pudiendo considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de UD debiéndose probablemente su relación a su indicación en pacientes con UD recidivantes o más graves.

En otro estudio Cutolo, *et al.* (204), identificaron como factores de riesgo de nuevas UD la densidad capilar media del dedo medio de la mano dominante, el número de UD previas y la presencia de isquemia crítica, no incluyendo el uso de medicación vasodilatadora en el análisis dado que existía colinearidad, y decidieron no incluirla en el modelo al no ser considerada una variable independiente de riesgo de nuevas UD.

En relación a la presencia de enfermedad vascular periférica otros estudios, al igual que en nuestro trabajo, hallaron una fuerte asociación de la misma con los cambios capilaroscópicos basales, sobre todo con relación a la presencia de pérdida capilar (159, 160, 203, 204). En el presente estudio se identificó únicamente dicha predicción en el estudio univariante según la VCP basal evaluada como densidad capilar y con el patrón tardío. Sin embargo no identificamos ninguna variable en la VCP de seguimiento predictora de nuevas UD. Las diferencias de nuestra serie respecto de las previas las pudiéramos explicar por el uso de fármacos vasodilatadores cada vez más eficaces y más precoces en nuestros pacientes, hallando una falsa tendencia positiva de los calcioantagonistas con el desarrollo de UD debido a que este fármaco es el más utilizado cuando existe el diagnóstico de esta complicación.

La *progresión de la EPI* ocurrió con la misma proporción que en el estudio de la cohorte global, en un 24% de los pacientes. Respecto al análisis de los factores predictores de dicha progresión, el estudio univariante mostró que tanto la edad como la presencia de afección músculo-esquelética se presentaban como factores de riesgo, siendo la densidad capilar basal un factor protector, sin mostrar ningún valor predictor los hallazgos en la VCP de seguimiento.

En el estudio multivariante a diferencia del análisis en la cohorte global, sí se encontró la densidad capilar basal como factor protector de progresión de la EPI. Este es el primer trabajo que identifica la densidad capilar basal como factor protector, ya que en la serie de Avoauc, *et al.*(161) no se halló ningún factor predictor de EPI (evaluada como caída de la FVC >10% o nueva aparición en TCAR) en relación a los hallazgos en la VCP, tanto basal como evolutiva. Previamente Smith, *et al.* en su revisión sistemática (190) pareció relacionar la asociación entre la disminución de la densidad capilar durante el seguimiento y la presencia de EPI en TCAR, sin embargo no de forma basal.

La *afección pulmonar según la variable combinada* de progresión pulmonar, se desarrolló en un tercio de pacientes, proporción similar al análisis de la cohorte global.

En este caso, se halló que el sexo masculino, la FVC < 70% y la terapia inmunosupresora, eran los factores clínicos que se mostraron significativos en el estudio univariante, siendo la aparición o empeoramiento de neoangiogénesis en la VCP evolutiva el factor capilaroscópico pronóstico de evolución de la variable combinada. La densidad capilar apareció como factor protector de esta variable. A diferencia del análisis en la cohorte global, tanto la edad, la HAP, la DLCO < 60%, el número de neoangiogénesis basal y el patrón tardío en la VCP basal no fueron estadísticamente significativos y sí el sexo masculino y el tratamiento inmunosupresor basal. En el estudio multivariante únicamente se estadísticamente significativo el sexo masculino, con una tendencia significativa protectora de la densidad capilar basal.

Estos datos de afección pulmonar, son consistentes con los obtenidos previamente en otros estudios (159, 161) en los que se mostraba que la pérdida capilar se relacionaba con mayor afección pulmonar, tanto EPI como HAP.

En nuestro estudio univariante, al igual que en el de Avouac, *et al.* (161) identificamos la neoangiogénesis basal como predictora de afección pulmonar, sin embargo no encontramos la pérdida capilar durante el seguimiento como factor predictor y sí la densidad capilar basal y la neoangiogénesis durante la evolución (187).

La presencia de los inmunosupresores en el análisis de nuestro estudio podría estar determinada por el mayor uso de estos fármacos en los pacientes con enfermedad más grave, dentro de los que se incluyen los pacientes con afección pulmonar en forma de EPI. No obstante, al llevar a cabo el análisis multivariante tanto la terapia inmunosupresora como ninguno de los datos capilaroscópicos se mostraron como factores independientes de evolución, siendo el sexo masculino el único factor pronóstico.

En su estudio de afección por sexos, Freire, *et al.* (199) hallaron que la presencia de EPI estaba relacionada independientemente (OR 1.58) con el sexo masculino, datos coincidentes con los hallados por Hussein, *et al.* (199) donde presentaban un RR 1.24 y además el sexo masculino presenta a su vez peor supervivencia acumulada y fallecen más frecuentemente por EPI que el sexo femenino (198). En relación a la presencia de HAP, si bien existen datos contradictorios, la mayoría de estudios no muestran diferencias por sexos, sin embargo la serie de Pasarikovski, *et al.* (210) observó una coexistencia elevada de EPI y HP en el grupo de hombres, determinando que dicha HP pudiera estar en relación a la presencia previa de EPI grave y a una mayor afección de EScd en hombres en relación a mujeres. Se explicaría por tanto, que el sexo masculino sea un factor de riesgo independiente de progresión de la variable combinada dado un modo de presentación más agresivo.

Respecto de *la mortalidad*, se observó que sólo dos pacientes (2.1%) habían presentado este desenlace en la evolución, por lo que dada la proporción tan baja y francamente inferior a nuestro estudio de la cohorte global, con datos que no serían representativos, se decidió no analizar y considerar exclusivamente los datos del análisis de la VCP basal.

6.5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

En el análisis transversal se pudieron relacionar los hallazgos capilaroscópicos con los parámetros funcionales respiratorios y las características basales, sin embargo dichos estudios no permiten valorar si los hallazgos encontrados tienen relación directa de forma específica con las afecciones orgánicas ni prueban una relación causal entre ellos. Es por ello, que cobra importancia un análisis prospectivo de los datos, para determinar si la VCP puede tener un papel predictivo en el seguimiento de la ES. Como principales limitaciones del estudio, no en todos los pacientes se realizó una VCP durante el seguimiento y precisamente aquellos que sí la tuvieron mostraban manifestaciones clínicas menos graves. La VCP en el seguimiento no se estableció a intervalos regulares sino que dependió su realización de la indicación del médico tratante. Hay que interpretar con cautela los datos que relacionen los hallazgos capilaroscópicos encontrados durante el seguimiento y el curso evolutivo del paciente, dado que ambos hechos pudieran acontecer en el mismo punto en el tiempo, o incluso ser posterior la afección orgánica a los cambios capilaroscópicos evolutivos, y por tanto, ser meros acompañantes de la lesión orgánica. Cabe destacar la dificultad para realizar estudios en cohortes amplias en los que se pueda realizar VCP cada 4-6 meses y en el momento de presentar un empeoramiento clínico que puedan ayudar a dilucidar si los cambios en la VCP de seguimiento son los que preceden, acontecen o suceden a las afecciones orgánicas.

Por otro lado, nuestro estudio presenta también importantes fortalezas, a todos los pacientes al inicio se les realizó unas PFR y un ecocardiograma en el momento basal de la VCP, la interpretación de los datos capilaroscópicos se realizó de forma ciega a los datos clínicos y se eliminaron del estudio los pacientes con menos de 8 campos explorados o tras someterse a altas dosis de inmunosupresores como pacientes receptores de un trasplante pulmonar. Además, se estudió en el seguimiento la aparición o empeoramiento de afecciones orgánicas de la ES desde diferentes puntos de vista utilizando variables simples o parámetros combinados, para una mayor consistencia de los datos, y se empleó el análisis multivariante para evaluar los factores predictores independientes.

7.CONCLUSIONES

Las conclusiones que podemos extraer de esta tesis son:

1. La neoangiogénesis basal tiene una relación independiente con los valores de FVC, es un factor independiente de muerte, de riesgo de progresión global de la enfermedad y de progresión pulmonar.

2. La densidad capilar basal es un factor protector de progresión global de la enfermedad, de aparición de nuevas UD, de progresión pulmonar valorada de forma combinada y de muerte.

3. El patrón tardío de Cutolo se correlaciona con peores valores en la PFR basal (FVC y DLCO) y se asocia a la EPI. Además predice mayor progresión global de la enfermedad, de nuevas úlceras digitales, de progresión pulmonar y de muerte.

4. La pérdida capilar y la aparición o empeoramiento de neoangiogénesis detectadas en la VCP de seguimiento se asocian a progresión de la enfermedad.

8. LÍNEAS DE FUTURO

Los resultados de nuestra investigación aportan información sobre la relación que existe entre los datos capilaroscópicos y las afecciones orgánicas observadas, la capacidad predictora de la capilaroscopia de afecciones futuras, así como la relación entre la evolución de las alteraciones capilaroscópicas en el tiempo y la evolución de la enfermedad.

1. Dado que un grupo de pacientes (38 pacientes) con neoangiogénesis, HAP y mayor mortalidad no se pudo realizar control capilaroscópico, se plantearía un subestudio en pacientes diagnosticados de HAP para identificar alteraciones capilaroscópicas y si éstas pueden predecir un mayor riesgo de progresión de la HAP en pacientes con esta patología, dado que su supervivencia es más reducida. Se podrían hacer las capilaroscopias cada 3-6 meses para observar cambios evolutivos más precoces.

2. Realizar un estudio de validación de los resultados observados en cohortes más extensas.

3. Dado que los hallazgos capilaroscópicos tienen una importante implicación en el pronóstico y progresión de la esclerodermia, consideramos que las alteraciones capilaroscópicas definidas se deberían incluir en modelos de predicción de mortalidad y de progresión de esclerodermia, así como en modelos predictivos de progresión de afección pulmonar.

4. Realizar un estudio de correlación entre los hallazgos capilaroscópicos y los parámetros de EPI fibrosante progresiva para identificar a través de la capilaroscopia marcadores de progresión de la enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva,

5. Dado que el uso de la videocapilaroscopia presenta un valor pronóstico en algunas complicaciones orgánicas, pero es un recurso que consume tiempo, la aplicación de nuevas tecnologías basadas en inteligencia artificial podría ayudar a la valoración cuantitativa de las alteraciones capilaroscópicas, así como también podría ayudar a la valoración cualitativa de las capilaroscopias evolutivas de forma más inmediata.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. A.J. B, editor. History of scleroderma. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins (1 de enero de 1996); 1996.
2. RODNAN GP, BENEDEK TG. An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann Intern Med.* 1962;57:305-19.
3. Stern EP, Denton CP. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(3):367-82.
4. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):223-40.
5. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390(10103):1685-99.
6. Guillevin L, Mouthon L. Scleroderma Renal Crisis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(3):475-88.
7. Muangchan C, Baron M, Pope J, Group CSR. The 15% rule in scleroderma: the frequency of severe organ complications in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2013;40(9):1545-56.
8. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A311-8.
9. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(4):223-35.
10. Silman AJ. Scleroderma--demographics and survival. *J Rheumatol Suppl.* 1997;48:58-61.
11. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15002.
12. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):1956-63.
13. Marie I. Systemic sclerosis and exposure to heavy metals. *Autoimmun Rev.* 2019;18(1):62-72.
14. López-Isac E, Acosta-Herrera M, Kerick M, Assassi S, Satpathy AT, Granja J, et al. GWAS for systemic sclerosis identifies multiple risk loci and highlights fibrotic and vasculopathy pathways. *Nat Commun.* 2019;10(1):4955.
15. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):208-19.
16. Pope JE, Johnson SR. New Classification Criteria for Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(3):383-98.
17. Singh JA, Solomon DH, Dougados M, Felson D, Hawker G, Katz P, et al. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2006;55(3):348-52.

18. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581-90.
19. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-6.
20. Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet.* 1996;347(9013):1453-8.
21. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3902-12.
22. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):476-81.
23. Matucci-Cerinic M, Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, Guiducci S. Very early versus early disease: the evolving definition of the 'many faces' of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):319-21.
24. Trapiella-Martínez L, Díaz-López JB, Caminal-Montero L, Tolosa-Vilella C, Guillén-Del Castillo A, Colunga-Argüelles D, et al. Very early and early systemic sclerosis in the Spanish scleroderma Registry (RESCLE) cohort. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):796-802.
25. Valentini G, Cuomo G, Abignano G, Petrillo A, Vettori S, Capasso A, et al. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2):317-23.
26. Sáez-Comet L, Simeón-Aznar CP, Pérez-Conesa M, Vallejo-Rodríguez C, Tolosa-Vilella C, Iniesta-Arandia N, et al. Applying the ACR/EULAR Systemic Sclerosis Classification Criteria to the Spanish Scleroderma Registry Cohort. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2327-31.
27. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Paolino S, Smith V. Systemic sclerosis: markers and targeted treatments. *Acta Reumatol Port.* 2016;41(1):18-25.
28. Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):1-15; v.
29. Volkmann ER, Furst DE. Management of Systemic Sclerosis-Related Skin Disease: A Review of Existing and Experimental Therapeutic Approaches. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(3):399-417.
30. Raynaud M. De l'asphyxie locale: et de la gangrène symétrique des extrémités: Rignoux, imprimeur de la Faculté de Médecine; 1862.
31. Cappelli L, Wigley FM. Management of Raynaud Phenomenon and Digital Ulcers in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(3):419-38.

32. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(8):469-79.
33. Hudson M, Fritzler MJ, Baron M, (CSRG) CSRG. Systemic sclerosis: establishing diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(3):159-65.
34. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):1953-62.
35. Rubio-Rivas M, Corbella X, Pestaña-Fernández M, Tolosa-Vilella C, Guillen-Del Castillo A, Colunga-Argüelles D, et al. First clinical symptom as a prognostic factor in systemic sclerosis: results of a retrospective nationwide cohort study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(4):999-1009.
36. Amanzi L, Braschi F, Fiori G, Galluccio F, Miniati I, Guiducci S, et al. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1374-82.
37. Tolosa-Vilella C, Morera-Morales ML, Simeón-Aznar CP, Marí-Alfonso B, Colunga-Argüelles D, Callejas Rubio JL, et al. Digital ulcers and cutaneous subsets of systemic sclerosis: Clinical, immunological, nailfold capillaroscopy, and survival differences in the Spanish RESCLE Registry. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):200-8.
38. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:iii19-24.
39. Valenzuela A, Baron M, Herrick AL, Proudman S, Stevens W, Rodriguez-Reyna TS, et al. Calcinosis is associated with digital ulcers and osteoporosis in patients with systemic sclerosis: A Scleroderma Clinical Trials Consortium study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):344-9.
40. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(3):507-18.
41. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(3):306-36.
42. Lóránd V, Cziráj L, Minier T. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014;43(10 Pt 2):e315-28.
43. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202-5.
44. Eckes B, Wang F, Moinzadeh P, Hunzelmann N, Krieg T. Pathophysiological Mechanisms in Sclerosing Skin Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:120.
45. Furst DE, Clements PJ, Steen VD, Medsger TA, Masi AT, D'Angelo WA, et al. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1998;25(1):84-8.
46. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1995;22(7):1281-5.

47. Sandler RD, Matucci-Cerinic M, Hughes M. Musculoskeletal hand involvement in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(2):329-34.
48. Frech TM, Mar D. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(1):15-28.
49. McFarlane IM, Bhamra MS, Kreps A, Iqbal S, Al-Ani F, Saladini-Aponte C, et al. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheumatology (Sunnyvale).* 2018;8(1).
50. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 Suppl 3:iii36-9.
51. Gyger G, Baron M. Systemic Sclerosis: Gastrointestinal Disease and Its Management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(3):459-73.
52. Marie I. [Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis]. *Presse Med.* 2006;35(12 Pt 2):1952-65.
53. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102458.
54. Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1188-93.
55. Mani P, Gonzalez D, Chatterjee S, Faulx MD. Cardiovascular complications of systemic sclerosis: What to look for. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(10):685-95.
56. Sanz Pérez I, Martínez Valle F, Guillén-Del-Castillo A, Roque Pérez A, Cuéllar Calàbria H, Pizzi MN, et al. Subclinical cardiovascular disease and Systemic Sclerosis: A comparison between risk charts, quantification of coronary calcium and carotid ultrasonography. *Autoimmun Rev.* 2018;17(9):900-5.
57. Allanore Y, Kahan A. [Heart involvement in systemic sclerosis]. *Presse Med.* 2006;35(12 Pt 2):1938-42.
58. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, Carpentier P, Guillevin L, Kahan A, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):31-6.
59. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):181-90; viii.
60. Vacca A, Meune C, Gordon J, Chung L, Proudman S, Assassi S, et al. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(7):1172-7.
61. Assassi S, Del Junco D, Sutter K, McNearney TA, Reveille JD, Karnavas A, et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1403-11.
62. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014;43(10 Pt 2):e305-14.

63. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940-4.
64. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Campillo-Grau M, Ramos-Casals M, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Survival, Prognostic Factors, and Causes of Death. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43):e1728.
65. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
66. Valenzuela A, Nandagopal S, Steen VD, Chung L. Monitoring and Diagnostic Approaches for Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(3):489-506.
67. 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-Sclérodemie study. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(3):304-8.
68. Saygin D, Domsic RT. Pulmonary Arterial Hypertension In Systemic Sclerosis: Challenges In Diagnosis, Screening And Treatment. *Open Access Rheumatol.* 2019;11:323-33.
69. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):516-22.
70. Becker MO, Kill A, Kutsche M, Guenther J, Rose A, Tabeling C, et al. Vascular receptor autoantibodies in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(7):808-17.
71. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
72. Young A, Nagaraja V, Basilio M, Habib M, Townsend W, Gladue H, et al. Update of screening and diagnostic modalities for connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(6):1059-67.
73. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1340-9.
74. Guillén-Del Castillo A, Callejas-Moraga EL, García G, Rodríguez-Palomares JF, Román A, Berastegui C, et al. High sensitivity and negative predictive value of the DETECT algorithm for an early diagnosis of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: application in a single center. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):135.
75. Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(3):489-95.

76. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, 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(10):1809-15.
77. Jung E, Suh CH, Kim HA, Jung JY. Clinical Characteristics of Systemic Sclerosis With Interstitial Lung Disease. *Arch Rheumatol*. 2018;33(3):322-7.
78. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):304-20.
79. Hant FN, Herpel LB, Silver RM. Pulmonary manifestations of scleroderma and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med*. 2010;31(3):433-49.
80. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*. 2004;232(2):560-7.
81. Steen VD. The lung in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(1):40-6.
82. Hoffmann-Vold A-M, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *The Lancet Rheumatology*. 2020.
83. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M, Group CSR. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):519-24.
84. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-54.
85. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1670-8.
86. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):219-27.
87. Mahler M, Hudson M, Bentow C, Roup F, Beretta L, Pilar Simeón C, et al. Autoantibodies to stratify systemic sclerosis patients into clinically actionable subsets. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102583.
88. Kuwana M. Circulating Anti-Nuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: Utility in Diagnosis and Disease Subsetting. *J Nippon Med Sch*. 2017;84(2):56-63.
89. Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, Steigerwald J, Tan EM. Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77(3):1627-31.
90. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(1):40-51.
91. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1):35-42.

92. Douvas AS, Achten M, Tan EM. Identification of a nuclear protein (Scl-70) as a unique target of human antinuclear antibodies in scleroderma. *J Biol Chem.* 1979;254(20):10514-22.
93. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Tojo T, Homma M. Autoantibody reactive with three classes of RNA polymerases in sera from patients with systemic sclerosis. *J Clin Invest.* 1993;91(4):1399-404.
94. Ghrénassia E, Avouac J, Khanna D, Derk CT, Distler O, Suliman YA, et al. Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case-control study. *J Rheumatol.* 2014;41(1):99-105.
95. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, Skora AD, Casciola-Rosen LA, Wigley FM, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science.* 2014;343(6167):152-7.
96. van den Hombergh WM, Carreira PE, Knaapen-Hans HK, van den Hoogen FH, Fransen J, Vonk MC. An easy prediction rule for diffuse cutaneous systemic sclerosis using only the timing and type of first symptoms and auto-antibodies: derivation and validation. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(11):2023-32.
97. Rubio-Rivas M, Simeón-Aznar CP, Velasco C, Marí-Alfonso B, Espinosa G, Corbella X, et al. Changes in the pattern of death of 987 patients with systemic sclerosis from 1990 to 2009 from the nationwide Spanish Scleroderma Registry (RESCLE). *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 106(4):40-7.
98. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):86.
99. Wieneke MT van den Hombergh H, Frank HJ van den Hoogen , Patricia Carreira , Oliver Distler , Roger Hesselstrand NH, Serena Vettori,, Jaap Fransen MCV. Prediction of organ involvement and survival in systemic sclerosis patients in the first 5 years from diagnosis *Journal of Scleroderma and Related Disorders* 2019:1-9.
100. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1897-905.
101. Beretta L, Santaniello A, Cappiello F, Chawla NV, Vonk MC, Carreira PE, et al. Development of a five-year mortality model in systemic sclerosis patients by different analytical approaches. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(2 Suppl 58):S18-27.
102. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3 Suppl 29):S42-6.
103. Rubio-Rivas M, Corbella X, Guillén-Del-Castillo A, Tolosa Vilella C, Colunga Argüelles D, Argibay A, et al. Spanish scleroderma risk score (RESCLESCORE) to predict 15-year all-cause mortality in scleroderma patients at the time of diagnosis based on the RESCLE cohort: Derivation and internal validation. *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102507.

104. Khanna D, Spino C, Johnson S, Chung L, Whitfield ML, Denton CP, et al. Abatacept in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Results of a Phase II Investigator-Initiated, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):125-36.
105. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(9):809-18.
106. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(9):834-44.
107. Roofeh D, Khanna D. Management of systemic sclerosis: the first five years. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(3):228-37.
108. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2522-33.
109. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):708-19.
110. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(12):2106-13.
111. Roofeh D, Jaafar S, Vummidi D, Khanna D. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(3):241-9.
112. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):963-74.
113. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518-28.
114. Fernández-Codina A, Berastegui C, Pinal-Fernández I, Silveira MG, López-Meseguer M, Monforte V, et al. Lung transplantation in systemic sclerosis: A single center cohort study. *Joint Bone Spine.* 2018;85(1):79-84.
115. Raja J, Nihtyanova SI, Murray CD, Denton CP, Ong VH. Sustained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(1):115-9.
116. Todolí Parra JA. Manual de capilaroscopia periungueal. 2º ed: J.R. Calabuig Alborch; 2009.
117. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of

- Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-47.
118. García-Patos Briones V, Fonollosa Pla V. Utilidad de la capilaroscopia del lecho ungueal. *Piel.* 1997;12:379-83.
119. Marquet Palomer R, M. VT. Capilaroscopia. *Med Clin (Barc).* 1986;86:380-2.
120. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy - a role in modern rheumatology. *Reumatologia.* 2016;54(2):67-72.
121. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(2):237-48.
122. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum.* 1973;16(5):619-28.
123. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger TA, Rodnan GP, Sharp GC, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):183-9.
124. Parker MJS, McGill NW. The Established and Evolving Role of Nailfold Capillaroscopy in Connective-Tissue Disease December 31st 2018. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/the-established-and-evolving-role-of-nailfold-capillaroscopy-in-connective-tissue-disease>.
125. Karbalaie A, Emrani Z, Fatemi A, Etehadtavakol M, Erlandsson BE. Practical issues in assessing nailfold capillaroscopic images: a summary. *Clin Rheumatol.* 2019;38(9):2343-54.
126. Sekiyama JY, Camargo CZ, Eduardo L, Andrade C, Kayser C. Reliability of widefield nailfold capillaroscopy and video capillaroscopy in the assessment of patients with Raynaud's phenomenon. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(11):1853-61.
127. Etehad Tavakol M, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson BE. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Biomed Res Int.* 2015;2015:974530.
128. Emrani Z, Karbalaie A, Fatemi A, Etehadtavakol M, Erlandsson BE. Capillary density: An important parameter in nailfold capillaroscopy. *Microvasc Res.* 2017;109:7-18.
129. COORDINADOR VFP, MIEMBROS DEL GREC ABM, et al. GREC: Grupo de Trabajo para el Estudio de la Capilaroscopia, : Hospital Vall d'Hebron; [Capilaroscopia [Internet]:[Available from: www.capilaroscopia.es].
130. Hofstee HM, Serné EH, Roberts C, Hesselstrand R, Scheja A, Moore TL, et al. A multicentre study on the reliability of qualitative and quantitative nail-fold videocapillaroscopy assessment. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):749-55.
131. Cutolo M. *Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases.*: Elsevier; 2010.
132. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(6):1093-108.

133. Andrade LE, Gabriel Junior A, Assad RL, Ferrari AJ, Atra E. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum.* 1990;20(1):21-31.
134. Smith V, Beeckman S, Herrick AL, Decuman S, Deschepper E, De Keyser F, et al. An EULAR study group pilot study on reliability of simple capillaroscopic definitions to describe capillary morphology in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(5):883-90.
135. Cutolo M, Melsens K, Herrick AL, Foeldvari I, Deschepper E, De Keyser F, et al. Reliability of simple capillaroscopic definitions in describing capillary morphology in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(4):757-9.
136. Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis Rheum.* 1981;24(9):1159-65.
137. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clinical and experimental rheumatology.* 1983;1(3):195-205.
138. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):155-60.
139. Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):885-7.
140. Cutolo M, Smith V. State of the art on nailfold capillaroscopy: a reliable diagnostic tool and putative biomarker in rheumatology? *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(11):1933-40.
141. Tolosa Vilella C, Simeón Aznar CP, Gabarró Julià L. [Raynaud's phenomenon]. *Med Clin (Barc).* 2009;132(18):712-8.
142. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zahalkova L, et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (prognostic index for nailfold capillaroscopic examination). *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2174-82.
143. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):595-600.
144. Pavlov-Dolijanovic SR, Damjanov NS, Vujasinovic Stupar NZ, Baltic S, Babic DD. The value of pattern capillary changes and antibodies to predict the development of systemic sclerosis in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int.* 2013;33(12):2967-73.
145. Hirschl M, Hirschl K, Lenz M, Katzenschlager R, Hutter HP, Kundi M. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1974-81.

146. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: comment on the article by Hirschl et al. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2102-3; author reply 3-4.
147. Ghizzoni C, Sebastiani M, Manfredi A, Campomori F, Colaci M, Giuggioli D, et al. Prevalence and evolution of scleroderma pattern at nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis patients: Clinical and prognostic implications. *Microvasc Res.* 2015;99:92-5.
148. Jordan S, Maurer B, Toniolo M, Michel B, Distler O. Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(8):1454-8.
149. Ennis H, Moore T, Murray A, Vail A, Herrick AL. Further confirmation that digital ulcers are associated with the severity of abnormality on nailfold capillaroscopy in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(2):376-7.
150. Herrick AL, Cutolo M. Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2595-604.
151. Silva I, Teixeira A, Oliveira J, Almeida I, Almeida R, Águas A, et al. Endothelial Dysfunction and Nailfold Videocapillaroscopy Pattern as Predictors of Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: a Cohort Study and Review of the Literature. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49(2):240-52.
152. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(10):1566-9.
153. Castellvi I, Simeon-Aznar CP, Sarmiento M, Fortuna A, Mayos M, Geli C, et al. Association between nailfold capillaroscopy findings and pulmonary function tests in patients with systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology.* 2015;42(2):222-7.
154. Simeón CP, Fonollosa V, Vilardell M, Armadans L, Lima J, Cuenca R, et al. [Study of the capillary microscopy changes in scleroderma and their association with organ disease, clinical manifestations and disease progression]. *Med Clin (Barc).* 1991;97(15):561-4.
155. Markusse IM, Meijs J, de Boer B, Bakker JA, Schippers HPC, Schouffoer AA, et al. Predicting cardiopulmonary involvement in patients with systemic sclerosis: complementary value of nailfold videocapillaroscopy patterns and disease-specific autoantibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(7):1081-8.
156. Guillen-Del-Castillo A, Simeon-Aznar CP, Callejas-Moraga EL, Tolosa-Vilella C, Alonso-Vila S, Fonollosa-Pla V, et al. Quantitative videocapillaroscopy correlates with functional respiratory parameters: a clue for vasculopathy as a pathogenic mechanism for lung injury in systemic sclerosis. *Arthritis research & therapy.* 2018;20(1):281.
157. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, D'Amico R, Malagoli V, Giuggioli D, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer

development in systemic sclerosis patients. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(5):688-94.

158. Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G, Moscatelli S, Riato L, Bocci M, et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):67-70.

159. Smith V, Decuman S, Sulli A, Bonroy C, Piette Y, Deschepper E, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1636-9.

160. Smith V, Riccieri V, Pizzorni C, Decuman S, Deschepper E, Bonroy C, et al. Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2013;40(12):2023-8.

161. Avouac J, Lepri G, Smith V, Toniolo E, Hurabielle C, Vallet A, et al. Sequential nailfold videocapillaroscopy examinations have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):86-94.

162. Baron M, Pope J, Robinson D, Jones N, Khalidi N, Docherty P, et al. Calcinosis is associated with digital ischaemia in systemic sclerosis-a longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2148-55.

163. 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 (Oxford)*. 2003;42(1):71-5.

164. Iriarte Gay de Montellà N. Utilidad de la capilaroscopia como factor pronóstico en la esclerodermia sistémica. Barcelona: Hospital Universitario Vall d'Hebron - Universitat Autònoma de Barcelona; 2013.

165. Morales-Cárdenas A, Pérez-Madrid C, Arias L, Ojeda P, Mahecha MP, Rojas-Villarraga A, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(11):1094-108.

166. "2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)." Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, Gérald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, Maurice Beghetti, Ardeschir Ghofrani, Miguel Angel Gomez Sanchez, Georg Hansmann, Walter Klepetko, Patrizio Lancellotti, Marco Matucci, Theresa McDonagh, Luc A. Pierard, Pedro T. Trindade, Maurizio Zompatori and Marius Hoeper. *Eur Respir J* 2015; 46: 903-975. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1855-6.

167. Fernández-Codina A, Simeón-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, Rodríguez-Palomares J, Pizzi MN, Hidalgo CE, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences between clinical subsets and influence on survival. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):75-84.

168. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-61.

169. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
170. Donner A, Eliasziw M. Sample size requirements for reliability studies. *Stat Med*. 1987;6(4):441-8.
171. Walter SD, Eliasziw M, Donner A. Sample size and optimal designs for reliability studies. *Stat Med*. 1998;17(1):101-10.
172. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
173. Maricq HR, Weinberger AB, LeRoy EC. Early detection of scleroderma-spectrum disorders by in vivo capillary microscopy: a prospective study of patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol*. 1982;9(2):289-91.
174. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Rohde LE, Pinotti AF, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2004;31(2):286-94.
175. Caramaschi P, Volpe A, Pieropan S, Tinazzi I, Mahamid H, Bambara LM, et al. Cyclophosphamide treatment improves microvessel damage in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(4):391-5.
176. Vilela VS, da Silva BRA, da Costa CH, Lopes AJ, Levy RA, Rufino R. Effects of treatment with rituximab on microcirculation in patients with long-term systemic sclerosis. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):874.
177. Miniati I, Guiducci S, Conforti ML, Rogai V, Fiori G, Cinelli M, et al. Autologous stem cell transplantation improves microcirculation in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):94-8.
178. van den Hombergh WMT, Kersten BE, Knaapen-Hans HKA, Thurlings RM, van der Kraan PM, van den Hoogen FHJ, et al. Hit hard and early: analysing the effects of high-dose methylprednisolone on nailfold capillary changes and biomarkers in very early systemic sclerosis: study protocol for a 12-week randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):449.
179. Lemmers JMJ, Velauthapillai A, van Herwaarden N, Vonk MC. Change of the microvascularization in systemic sclerosis, a matter of air. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(3):101683.
180. Faggioli P, Giani L, Mazzone A. Possible role of iloprost (stable analog of PG12) in promoting neoangiogenesis in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):220-1.
181. Cutolo M, Ruaro B, Pizzorni C, Ravera F, Smith V, Zampogna G, et al. Longterm treatment with endothelin receptor antagonist bosentan and iloprost improves fingertip blood perfusion in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2014;41(5):881-6.

182. Cestelli V, Manfredi A, Sebastiani M, Praino E, Cannarile F, Giuggioli D, et al. Effect of treatment with iloprost with or without bosentan on nailfold videocapillaroscopic alterations in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*. 2017;27(1):110-4.
183. Cutolo M, Zampogna G, Vremis L, Smith V, Pizzorni C, Sulli A. Longterm effects of endothelin receptor antagonism on microvascular damage evaluated by nailfold capillaroscopic analysis in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2013;40(1):40-5.
184. Guiducci S, Bellando Randone S, Bruni C, Carnesecchi G, Maresta A, Iannone F, et al. Bosentan fosters microvascular de-remodelling in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(12):1723-5.
185. Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, Blagojevic J, Radicati A, Cometi L, et al. Combination therapy with Bosentan and Sildenafil improves Raynaud's phenomenon and fosters the recovery of microvascular involvement in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):127-32.
186. Caetano J, Paula FS, Amaral M, Oliveira S, Alves JD. Nailfold Videocapillaroscopy Changes Are Associated With the Presence and Severity of Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(3):e12-e5.
187. Sulli A, Pizzorni C, Smith V, Zampogna G, Ravera F, Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):821-5.
188. Castellví I, Simeón-Aznar CP, Sarmiento M, Fortuna A, Mayos M, Geli C, et al. Association between nailfold capillaroscopy findings and pulmonary function tests in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2015;42(2):222-7.
189. Guillén-Del-Castillo A, Simeón-Aznar CP, Callejas-Moraga EL, Tolosa-Vilella C, Alonso-Vila S, Fonollosa-Pla V, et al. Quantitative videocapillaroscopy correlates with functional respiratory parameters: a clue for vasculopathy as a pathogenic mechanism for lung injury in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):281.
190. Smith V, Vanhaecke A, Guerra MG, Melsens K, Vandecasteele E, Paolino S, et al. May capillaroscopy be a candidate tool in future algorithms for SSC-ILD: Are we looking for the holy grail? A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2020;19(9):102619.
191. Corrado A, Correale M, Mansueto N, Monaco I, Carriero A, Mele A, et al. Nailfold capillaroscopic changes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Microvasc Res*. 2017;114:46-51.
192. Riccieri V, Vasile M, Iannace N, Stefanantoni K, Sciarra I, Vizza CD, et al. Systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a nailfold capillaroscopy study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1525-8.
193. Smith V, Vanhaecke A, Vandecasteele E, Guerra M, Paolino S, Melsens K, et al. Nailfold Videocapillaroscopy in Systemic Sclerosis-related Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Literature Review. *J Rheumatol*. 2020;47(6):888-95.
194. Boulon C, Aiouaz S, Blaise S, Mangin M, Decamps-Le Chevoir J, Senet P, et al. Correlation between capillaroscopic classifications and severity in systemic sclerosis:

results from SCLEROCAP study at inclusion. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 119(4):63-8.

195. Vilela VS, Vanhaecke A, da Silva BRA, da Costa CH, Lopes AJ, Rufino R, et al. Is There a Link Between Nailfold Videocapillaroscopy and Pulmonary Function Tests in Systemic Sclerosis Patients?: A 24-Month Follow-up Monocentric Study. *J Clin Rheumatol.* 2022;28(1):26-32.

196. Assassi S, Sharif R, Lasky RE, McNearney TA, Estrada-Y-Martin RM, Draeger H, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R166.

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

198. Freire M, Rivera A, Sopeña B, Tolosa Vilella C, Guillén-Del Castillo A, Colunga Argüelles D, et al. Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 106(4):89-97.

199. Hussein H, Lee P, Chau C, Johnson SR. The effect of male sex on survival in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2014;41(11):2193-200.

200. Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Postmus PE, Smulders YM, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):191-5.

201. Roda-Safont A, Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plà V, Segarra-Medrano A, Vilardell-Tarrés M. [Clinical features and prognosis of patients with scleroderma renal crisis]. *Med Clin (Barc).* 2011;137(10):431-4.

202. Avouac J, Walker UA, Hachulla E, Riemekasten G, Cuomo G, Carreira PE, et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):103-9.

203. Smith V, De Keyser F, Pizzorni C, Van Praet JT, Decuman S, Sulli A, et al. Nailfold capillaroscopy for day-to-day clinical use: construction of a simple scoring modality as a clinical prognostic index for digital trophic lesions. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):180-3.

204. Cutolo M, Herrick AL, Distler O, Becker MO, Beltran E, Carpentier P, et al. Nailfold Videocapillaroscopic Features and Other Clinical Risk Factors for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(10):2527-39.

205. Wu W, Jordan S, Becker MO, Dobrota R, Maurer B, Fretheim H, et al. Prediction of progression of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: the SPAR model. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1326-32.

206. Voilliot D, Magne J, Dulgheru R, Kou S, Henri C, Caballero L, et al. Prediction of new onset of resting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109(4):268-77.

207. Kayser C, Sekiyama JY, Próspero LC, Camargo CZ, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities as predictors of mortality in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2 Suppl 76):103-8.
208. Sulli A, Paolino S, Pizzorni C, Ferrari G, Pacini G, Pesce G, et al. Progression of nailfold capillaroscopic patterns and correlation with organ involvement in systemic sclerosis: a 12 year study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):1051-8.
209. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(3):465-76.
210. Pasarikovski CR, Granton JT, Roos AM, Sadeghi S, Kron AT, Thenganatt J, et al. Sex disparities in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:30.

10. ANEXO CLÍNICO

Tabla 1. Criterios preliminares de clasificación del ACR de 1980

Criterio Mayor Esclerosis cutánea proximal a articulaciones metacarpofalángicas
Criterios Menores Esclerodactilia Cicatrices puntiformes o pérdida de sustancia en el pulpejo de los dedos Fibrosis pulmonar bibasal
Clasificación ES: 1 criterio mayor o ≥ 2 criterios menores

Tabla 2. Subtipos de ES según LeRoy 1988

	Esclerodermia limitada	Esclerodermia difusa
Fenómeno de Raynaud	Años (ocasionalmente décadas)	< 1 año
Induración cutánea	Distal a codos y rodillas o cara Ausente	Distal y proximal a codos y rodillas
Manifestaciones clínicas	Afección visceral tardía Hipertensión arterial pulmonar Telangiectasias Calcinosis	Afección visceral temprana Enfermedad pulmonar intersticial Crisis renal esclerodérmica Afección gastrointestinal Afección cardíaca Roces tendinosos
Perfil inmunológico	70-80% anti-centrómero (ACA)	30% anti-topoisomerasa I Ausencia de ACA
Capilaroscopia	Dilataciones capilares	Pérdida capilar
Pronóstico	Favorable	Desfavorable

Tabla 3. Subtipos de ES según LeRoy y Medsger 2001
<u>1. ES limitada o pre-ES</u>
<p>A. Fenómeno Raynaud documentado de forma objetiva mediante:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Observación directa de ≥ 2 de: a) palidez, b) cianosis, c) sufusión 2) Medición directa de la respuesta al frío por <ol style="list-style-type: none"> a) evidencia del retraso en la recuperación tras el estímulo frío o b) Test de Nielsen o equivalentes (ultrasonidos láser Doppler, termografía, cristales termosensibles, etc.) <p>B. Capilaroscopia alterada (presencia de dilataciones y/o áreas avasculares)</p> <p>C. Anticuerpos específicos de ES (ACA, anti-Scl-70, anti-fibrilarina, anti-PM/Scl, anti-Th/To o anti-RNA polimerasa III en título \geq a 1:100)</p> <p>Si A está presente, sólo es necesario B o C. Si el FR es subjetivo, B y C son necesarios para definir ES limitada. ES limitada puede formar parte de un síndrome de solapamiento con otras conectivopatías.</p>
<u>2. ES cutánea limitada</u>
Criterios de ES limitada y cambios cutáneos distales a codos y rodillas
<u>3. ES cutánea difusa</u>
Criterios de ES limitada y cambios cutáneos proximales a codos y rodillas
<u>4. Fascitis difusa con eosinofilia</u>
Cambios cutáneos proximales sin criterios de ES limitada o ES cutánea limitada

Tabla 4. Criterios de clasificación de ACR/EULAR 2013

<u>Ítem</u>	<u>Sub-ítem(s)</u>	<u>Puntos</u>
Induración cutánea de los dedos de ambas manos que se extiende proximalmente a articulaciones MCF		9
Induración de la piel de los dedos*	Dedos edematosos tumefactos o “en salchicha”	2
	Esclerodactilia (distal a MCF pero proximal a IFP)	4
Lesiones en pulpejos*	Úlceras digitales	2
	Cicatrices puntiformes en pulpejos	3
Telangiectasias		2
Alteraciones en la capilaroscopia periungueal (dilataciones y/o pérdida)		2
Afección pulmonar*	Hipertensión arterial pulmonar y/o Enfermedad pulmonar intersticial	2
Fenómeno de Raynaud		3
Auto-anticuerpos específicos de ES*	ACA anti-topo I anti RNA pol III	3
Clasificación ES definida: puntuación \geq 9		
*puntuación máxima del subítem con puntuación más alta o de un único subítem MCF: articulaciones metacarpofalángicas; IFP: articulaciones interfalángicas proximales		

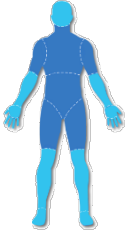

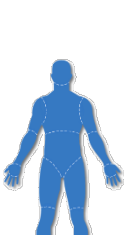
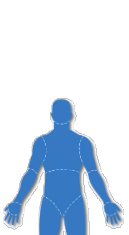

Tabla 5. Especificaciones de cada subtipo de ES	
Subtipos cutáneos de Esclerodermia	
<p>Esclerodermia limitada: Esclerosis distal a codos y rodillas incluyendo esclerosis en cara/cuello.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fenómeno de Raynaud: presente durante años, ocasionalmente décadas - Capilaroscopia: dilatación con escasa pérdida - Afección visceral: HAP, enfermedad gastrointestinal, telangiectasias o EPI. CRE muy rara - Inmunología: anticuerpos anticentrómero (ACA) 	
<p>Esclerodermia difusa: Esclerosis proximal y distal a codos y rodillas</p> <p>Fenómeno de Raynaud: menos de un año de evolución o posterior a esclerosis.</p> <p>Capilaroscopia: pérdida capilar</p> <p>Afección visceral: Incidencia precoz y significativa de enfermedad renal, EPI, enfermedad gastrointestinal difusa y miocárdica</p> <p>Inmunología: anticuerpos ATA (40%) y anti-RNA polimerasa-I, II ó III (12-15%)</p>	
<p>Esclerodermia sin esclerosis cutánea: No existe esclerosis cutánea</p> <p>Tienen las 3 manifestaciones siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Fenómeno de Raynaud o equivalentes (alteraciones capilaroscópicas, "pitting" o úlceras en pulpejos) 2) ANAs positivos 3) Al menos una de las siguientes manifestaciones viscerales: hipomotilidad esofágica distal, hipomotilidad intestino delgado, EPI, HAP, afección cardíaca típica de esclerodermia o crisis renal esclerodérmica. <p>- No tienen conectivopatía definida u otra enfermedad que cause 1) 2) o 3).</p>	
Subtipos de pacientes a riesgo de desarrollar Esclerodermia con afección visceral:	
<p>Preesclerodermia: No existe esclerosis cutánea</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Fenómeno de Raynaud y una de las siguientes manifestaciones: 2) Alteraciones capilaroscópicas compatibles con esclerodermia (pérdida y/o dilatación capilar) y/o 3) Presencia de autoanticuerpos específicos de esclerodermia (ACA, ATA, RNA pol III, Pm-Scl, Th/To, U1RNP, Fibrilarina (U3RNP) o ANAs con patrón de IFI nucleolar que no tengan ningún Ac específico previo) <ul style="list-style-type: none"> - No deben presentar: afección visceral incipiente (tras realizar pruebas complementarias: PFR con DLCO, TACAR, Ecocardiograma y estudio esofágico) ni otras manifestaciones sugestivas de esclerodermia: úlceras digitales o pitting, telangiectasias, calcinosis o artritis. - No cumplen criterios de ACR/EULAR 2013 	
<p>Esclerodermia inicial: No existe esclerosis cutánea</p> <p>Pacientes con criterios de preesclerodermia y que presenten afección visceral incipiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - (Afección esofágica mínima (sólo RGE o EEI hipotenso) o DLCO < 80% sin EPI ni HAP ni otras afecciones, o disfunción diastólica de ventrículo izquierdo sin otros motivos (HTA, edad) o presencia de: úlceras digitales o pitting, telangiectasias o calcinosis o artritis. - Algunos pueden cumplir los criterios de ACR/EULAR 2013 . 	

Tabla 6. Escala de gravedad de Medsger (45)

Órgano / sistema	Definición	0 (normal)	1 (leve)	2 (moderado)	3 (grave)	4 (estadio final)
1. General	Pérdida de peso (respecto al basal)	< 5%	5.0 -9.9%	10.0 -14.9%	15.0 -19.9%	>20%
	Hematocrito	> 37.0%	33.0-36.9%	29.0-32.9%	25.0-28.9%	<25.0%
	Hemoglobina	> 12.3 g/dL	11.0-12.2 g/dL	9.7-10.9 g/dL	8.3-9.6 g/dL	< 8.3 g/dL
2. Vascular periférica	Gravedad del FR o úlceras	No FR; FR no requiere vasodilatadores	FR requiere vasodilatadores	<i>Pitting scars</i>	Úlceras digitales	Gangrena digital
3. Piel	mRSS	0	1-14	15-29	30-39	>40
4. Articular / tendinoso	Distancia de entre 3ª falange distal y palma en flexión	0-0.9 cm	1.0-1.9 cm	2.0-3.99 cm	4.0-4.9 cm	> 5 cm
5. Muscular	Fuerza muscular proximal	Normal	Debilidad leve	Debilidad moderada	Debilidad grave	Ayuda para la deambulación
6. Digestivo	Esofagograma y tránsito de intestino delgado	Normal	Hipoperistalsis esofágica distal. Alteraciones leves intestinales	Se requieren antibióticos por sobrecrecimiento	Malabsorción, episodios de pseudo-obstrucción	Se requiere hiperalimentación
7. Pulmonar	DLCO	> 80%	70 – 79%	50-69%	<50%	Requiere O2
	FVC	> 80%	70 – 79%	50-69%	<50%	
	Rx tórax	No fibrosis	Fibrosis o crepitantes			
	PAPs	<35 mmHg	35-49 mmHg	50-64 mmHg	>65 mmHg	
8. Cardíaco	ECG	Normal	Alt conducción	Arritmia	Arritmia que requiere tratamiento	ICC
	FEVI %	> 50 %	45-49 %	40-44 %	30-40 %	< 30%
9. Renal	Historia de CRE y cifras de Cr	No CRE con Cr < 1.3 mg/dL	CRE con Cr < 1.5 mg/dL	CRE con Cr 1.5-2.4 mg/dL	CRE con Cr 2.5-5.0 mg/dL	CRE con Cr > 5 mg/dL o diálisis

Cr: creatinina; CRE: crisis renal esclerodérmica; FVC: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FR: fenómeno de Raynaud; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; mRSS: modified Rodnan skin score; O2: oxigenoterapia domiciliaria; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; Rx: radiografía;

Tabla 7. Comparativa Dispositivos (194)

DISPOSITIVO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<i>Oftalmoscopios</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Bajo coste •Amplia disponibilidad •Mínimo entrenamiento 	<ul style="list-style-type: none"> •Bajos aumentos (10-20x) •Permiten visualizar sólo cambios groseros de la morfología capilar •Dificultad de uso por el operador •Pobre reproducibilidad
<i>Dermoscopios</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Coste intermedio •Dispositivos portables •Amplia disponibilidad en práctica dermatológica •Aumentos aceptables (20-40x) •Resolución y sensibilidad para cambios en la capilaroscopia aceptables 	
<i>Estereomicroscopios</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Coste intermedio •Uso habitual en centros nacionales •Facilidad de uso •Aumentos adecuados (10-200x) 	<ul style="list-style-type: none"> •Magnificación ocasionalmente muy baja o muy alta •Dificultad de uso en pacientes con contracturas en flexión •Tiempo de montaje y realización de la capilaroscopia •Necesitan entrenamiento especializado •Necesitan cámara y fuente de luz fría adicionales
<i>Videocapilaroscopia</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Dispositivo de mano, portable, utilizable a la cabecera del paciente •Excelente calidad de imagen y reproducibilidad •Gran aumento (200-600x, mediante intercambio de lentes) •Sistema considerado gold-standard para estudio no invasivo de la microcirculación •Utilizables en pacientes con contracturas en flexión 	<ul style="list-style-type: none"> •Dispositivos más caros •Magnificación ocasionalmente muy baja o muy alta •Necesitan entrenamiento especializado •Necesitan software y hardware para interpretación de imágenes
<i>Capilaroscopios USB</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Dispositivo de mano, portátiles, uso en cabecera del paciente •Buena calidad de imagen y reproducibilidad •Aumentos aceptables (20-500x) •Utilizables en pacientes con contracturas en flexión •Bajo coste 	<ul style="list-style-type: none"> •Magnificación ocasionalmente muy baja o muy alta •Necesitan entrenamiento especializado •Necesitan software y hardware para interpretación de imágenes

ASPECTO	DEFINICIÓN
Densidad capilar	De 9-13 capilares en 1mm lineal
Flujo capilar	Dinámico, sin estasis ni trombosis
Visibilidad y transparencia pericapilar	Piel sin pigmentos y capilares visibles
Plexo venoso subpapilar	Visible en más del 30% de individuos sanos
Disposición capilar y arquitectura	Capilares rectos y perpendiculares a la superficie cutánea.
Morfología capilar	En horquilla o en “U” invertida alargada.
Tortuosidades	Habitualmente ausentes
Hemorragias	Habitualmente ausentes, pueden aparecer con traumatismos locales
Edema pericapilar	Ausente
Áreas avasculares	Ausentes
Asas dilatadas y Megacapilares	Ausentes
Dilataciones irregulares, ramificaciones	Ausentes
Neoangiogénesis	Ausente

Patrón	Características capilaroscópicas.
Patrón “normal”	Al menos debe presentar de 2 a 5 capilares con apariencia de “U”/ horquilla y ≤ 2 capilares tortuosos por mm lineal (71%).
Patrón “normal perfecto”	Al menos debe presentar ≥ 5 capilares con apariencia de “U”/ horquilla por mm lineal (21%).
Patrón “normal inusual”	Al menos presenta un capilar serpenteante (meandering) o tupido (bushy), o al menos una microhemorragia, o más de 4 capilares tortuosos (ya sea con uno o dos cruces).

Tabla 10. Características de los patrones de Maricq

	Lento	Activo
<i>Dilatación capilar</i>	++	+
<i>Megacapilares</i>	+++	+/-
<i>Microhemorragias</i>	++	+/-
<i>Desestructuración</i>	+	+++
<i>Pérdida capilar / áreas avasculares</i>	+/-	+++
<i>Ramificaciones / neoangiogénesis</i>	+/-	++

Tabla 11. Características de los patrones de Cutolo

	Temprano	Activo	Tardío
<i>Dilatación capilar</i>	++	+++	+
<i>Megacapilares</i>	+/-	+++	+
<i>Microhemorragias</i>	+/-	+++	+
<i>Desestructuración</i>	-	+	+++
<i>Pérdida capilar / áreas avasculares</i>	-	+	+++
<i>Ramificaciones / neoangiogénesis</i>	-	+/-	++

