



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Programa de Doctorat en Medicina. Departament de Medicina

2014

**UTILIDAD DE LOS ANTAGONISTAS DE LOS
RECEPTORES DE LA ENDOTELINA PARA LA
PREVENCIÓN PRIMARIA DE HIPERTENSIÓN
PULMONAR EN PACIENTES AFECTOS DE
ESCLEROSIS SISTÉMICA**

Tesis Doctoral presentada para optar al grado de Doctor en Medicina

Doctorando:

Ivan Castellví Barranco

Directores:

Dra. Carmen Pilar Simeón Aznar

Dr. Héctor Corominas Macias

Dr. Jordi Casademont Pou

I. AGRADECIMIENTOS

La culminación de una tesis doctoral únicamente es posible con la conciliación de los ámbitos académicos, profesionales y personales, siendo la finalización de un trabajo que defiende una persona, pero que traduce el esfuerzo de muchas otras. Sin este trabajo de equipo hubiese sido imposible la presentación del presente escrito. A todas estas personas mi reconocimiento y agradecimiento.

Gracias, muy especialmente, a Carmen Pilar por creer en mí y hacer posible este trabajo. Por compartir incontables horas conmigo guiándome en ésta senda tortuosa para llegar a buen destino. Por demostrar que no hay especialidades rivales, sino capacidad de trabajar juntos. Por todo lo que he aprendido y espero seguir aprendiendo contigo. Siempre estaré en deuda.

Gràcies Jordi, per la teva visió objectiva que m'ha ajudat a no perdre el Nord. Per donar-me una empenta quan feia falta.

Gràcies Hèctor per la teva energia. Per evitar que en moments de decaïment ho deixes córrer i per impulsar-me a arribar al final d'aquest camí.

Muchísimas gracias Mónica por compartir conmigo tu tiempo en el trabajo de “galeras” que implica todo proyecto de estas características. Por facilitarme como nadie ésta tarea desinteresadamente. Y por entusiasmartelo conmigo en este proyecto.

Gracias a todos mis compañeros y amigos de la Unitat de Reumatologia de Sant Pau por su apoyo, especialmente a la Carme por creure en mi desde el minut 1. Gràcies, Cèsar per el teu suport, consells i solidaritat. Gràcies Josep Maria per intentar donar un cop de mà quan no era fàcil. Gràcies Pati pels constants ànims i la teva predisposició a ajudar. Gracias Berta, Emi, Elide, Milena, Conchi y Susana pues también habéis puesto vuestro granito de arena. Gràcies Carme i Rosa, per ajudar-me a fer més fàcil el dia a dia.

Gràcies al Servei de Reumatologia de Bellvitge, especialment al Joan Miquel, Xevi i Javi, per encendre l'espurna que posteriorment ha acabat aquí. Als R grans, a tú Lúdia que mai vas dubtar que ho aconseguiria, y a mis niñas que siempre consiguieron que sacara lo mejor de mí.

Gràcies Ricard i Xavier per haver cregut sempre en mí, sobretot als inicis. Gràcies Gonzalo, Jaume, Susana i a tota la gent d'Actelion per ajudar-me sense condicions sempre que ho he necessitat.

A los karajas, por estar ahí siempre que he necesitado una sonrisa.

Y gracias a ti César. Por despertar mi vocación. Por confiar en mí desde el primer momento. Por hacerme disfrutar con el trabajo. Por darme la oportunidad de crecer profesionalmente. Por abrirme tantas y tantas puertas. Por enseñármelo prácticamente todo.

Per tu, PIO, per la teva paciència, coratge, ànims i tantes i tantes coses que has fet per que estigués bé i tingués la calma suficient per poder realitzar aquest treball. Gràcies per aguantar les meves diverses neures i angoixes. Però sobretot, gràcies per haver decidit compartir la teva vida amb mi. Sense tú no hagués arribat.

Para mis padres por saber sin preguntar. Por ayudar sin pedir. Por entender sin explicar.

Per l' Avi i la Iaia. Gràcies per recolzar-me. Sempre ho vau fer. I a on estigueu noto que ho seguïu fent.

Va por ti, Abuela.

II. ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	I
ÍNDICE.....	II
LISTA DE ABREVIACIONES.....	III
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IV
ÍNDICE DE TABLAS.....	V
1. INTRODUCCION	15
1.1. Esclerosis Sistémica	15
1.1.1. Generalidades	15
1.1.2. Etiopatogenia	16
1.1.2.1. Componente vascular	21
1.1.2.2. Componente fibrótico	25
1.1.2.3. Componente inmunitario	28
1.1.3. Clasificación	30
1.1.4. Esclerosis Sistémica y autoanticuerpos	35
1.1.5. Esclerosis Sistémica y capilaroscopia periungueal	37
1.1.6. Manifestaciones clínicas y complicaciones	38
1.1.7. Pronóstico	51
1.1.8. Tratamiento	52
1.1.8.1. Tratamiento de la Esclerosis Sistémica	52
1.1.8.2. Tratamiento de las complicaciones de la Esclerosis Sistémica	53
1.2. Hipertensión Pulmonar	56
1.2.1. Generalidades	56
1.2.2. Diagnóstico	57
1.2.3. Etiopatogenia	59
1.2.4. Clasificación	60
1.2.5. Pronóstico	61
1.2.6. Tratamiento	62
1.2.7. Hipertensión arterial pulmonar asociada a Esclerosis Sistémica	67
1.3. Prevención de las complicaciones vasculares en la Esclerosis Sistémica	71
1.3.1. Generalidades	71
1.3.2. Antagonistas de los canales de calcio	72
1.3.3. Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina/ antagonistas de los receptores de la angiotensina II	73
1.3.4. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	75
1.3.5. Estatinas	76
1.3.6. N-Acetilcisteína	77
1.3.7. Prostanoides	77
1.3.8. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5	79
1.3.9. Antagonistas de los receptores de la endotelina	81

2. HIPÓTESIS	86
3. OBJETIVOS	87
3.1. Objetivo principal	87
3.2. Objetivos secundarios	87
4. MATERIAL Y METODOS	88
4.1. Material	88
4.1.1. Introducción	88
4.1.2. Características de la muestra	88
4.1.3. Criterios de inclusión y exclusión	88
4.1.4. Procedencia de los pacientes	89
4.1.5. Medios	89
4.2. Métodos	89
4.2.1. Introducción	89
4.2.2. Criterios clasificatorios de la Esclerosis Sistémica	90
4.2.3. Criterios de LeRoy y Medsger para las formas de Esclerosis Sistémica	91
4.2.4. Definición de úlceras digitales	92
4.2.5. Definición de hipertensión pulmonar en el estudio	92
4.2.6. Variables demográficas	93
4.2.7. Variables clínicas	93
4.2.8. Variables de tratamiento	93
4.2.9. Variables ecocardiográficas	94
4.2.10. Variables de función pulmonar	94
4.2.11. Parámetros de laboratorio y inmunológicos	95
4.2.12. Variables capilaroscópicas	95
4.3. Análisis estadístico	95
5. RESULTADOS	97
5.1. Descripción general de la muestra	97
5.1.1. Características epidemiológicas y clínicas	97
5.1.2. Características inmunológicas	100
5.1.3. Características ecocardiográficas	102
5.1.4. Características de función pulmonar	104
5.1.5. Características del tratamiento	104
5.1.6. Características capilaroscópicas	107
5.2. Pacientes sin y con tratamiento con antagonistas de los receptores de la endotelina	108
5.2.1. Características clínicas	108
5.2.2. Características inmunológicas	113
5.2.3. Características del tratamiento	113
5.2.4. Características capilaroscópicas	115
5.3. Hipertensión pulmonar en pacientes con y sin tratamiento con antagonistas de los receptores de la endotelina	115

5.3.1.	Correlación entre la presencia de hipertensión pulmonar y tratamiento previo con antagonistas receptores de la endotelina	117
5.3.2.	Características ecocardiográficas	119
5.3.3.	Características de función pulmonar	124
6.	DISCUSIÓN	129
7.	CONCLUSIONES	143
8.	BIBLIOGRAFIA	145

III. LISTA DE ABREVIACIONES

Δ :	Cambio
α SMA:	Proteína alfa actina de la CML
AC:	Anticuerpos
ACA:	Autoanticuerpos anticentrómero
ACR:	<i>American College of Rheumatology</i>
ACPA:	AutoAC contra el péptido cíclico citrulinado
AECA:	Anticuerpos contra la célula endotelial
AG:	Antígeno
AINE:	Anti-inflamatorios no esteroideos
ALK1:	<i>Activin receptor like kinase 1</i>
AMB:	Ambrisentan
ANA:	Anticuerpos antinucleares
ANCA:	Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos
Anti-RNApol:	Autoanticuerpos anti-RNA-polimerasa
APRIL:	Ligando conductor de la proliferación de la célula B
ARA:	<i>American Rheumatism Association</i>
ARAIL:	Antagonistas receptores de la angiotensina tipo II
ARE:	Antagonistas de los receptores de la endotelina
ATA-I:	Antitopoisomerasa / anti-Scl-70
AZA:	Azatioprina
BAFF:	Factor activador de células B
BANK1:	<i>B cell-specific scaffold proteina with ankyrin repeats</i>
BCC:	Bloqueadores de los canales del calcio
BLK:	Linfocito B quinasa
BMPR2:	Gen del receptor de tipo II de la proteína morfogenética ósea
BNP:	Péptido natriurético cerebral
BOS:	Bosentan
CBP:	Cirrosis biliar primaria
CCD:	Cateterismo cardiaco derecho
CD:	Célula dendrítica
CE:	Célula Endotelial
CFM:	Ciclofosfamida
COX:	Ciclooxigenasa
CP:	Capilaroscopia periungueal
CPA:	Células presentadoras de antígeno
CREST:	Calcinosis, Raynaud, Esclerodactilia, Esófagopatía, Telangiectasias
CML:	Célula muscular lisa
CMV:	Citomegalovirus
CRE:	Crisis renal esclerodérmica.
CTGF:	Factor de crecimiento del tejido conectivo
DAD:	Daño alveolar difuso

DE:	Disfunción eréctil
DES:	Desviación estándar
DLCO:	Capacidad de difusión de monóxido de carbono
DLCO/VA:	DLCO ajustada por el volumen alveolar
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
ECO:	Ecocardiograma
ECM:	Matriz extracelular
EMA:	Agencia Europea del Medicamento
EPI:	Enfermedad pulmonar intersticial
EPO:	Epoprostenol
ES:	Esclerosis Sistémica / Esclerodermia
ESC:	Sociedad Europea de Cardiología
EScd:	Esclerosis sistémica con afección cutánea difusa
EScl:	Esclerosis sistémica con afección cutánea limitada
ESi:	ES inicial
ESI:	Formas limitadas de ES
ESR:	Sociedad Europea de Respiratorio
ESse:	ES <i>sine</i> esclerodermia
ET-1:	Endotelina 1
ETRA:	Receptor de la endotelina A
ETRB:	Receptor de la endotelina B
EULAR:	<i>European League Against Rheumatism</i>
EUSTAR:	<i>European League Against Rheumatism Scleroderma Trials and Research</i>
FC:	Clase funcional
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
FEVI:	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FVC:	Capacidad vital forzada
FBN1:	Fibrilina 1
FR:	Fenómeno o síndrome de Raynaud
GAVE:	Ectasias vasculares del antro gástrico
GMPC:	Guanosín monofosfato cíclico
HAP:	Hipertensión arterial pulmonar
HLA:	Complejo mayor de histocompatibilidad
HMG-CoA	Hidroxi-metilglutaril coenzima A
HP:	Hipertensión Pulmonar
HR:	Hazard ratio
IC:	Intervalo de confianza
ICAM-1:	Molécula de adhesión intercelular 1
IDG:	Isquemia o necrosis digital grave
IECA:	Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina
IFI:	Inmunofluorescencia indirecta
IFN:	Interferón
IFN γ :	Interferón gamma
IL:	Interleuquina

ILO:	Iloprost
INR:	Ratio internacional normalizado
IPDE-5:	Inhibidores de la fosfodiesterasa 5
IRF5:	Factor 5 de regulación de interferón
IS:	Inmunosupresores/Inmunomoduladores
ISRS:	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
KCO:	DLCO ajustada por el volumen alveolar
LB:	Linfocitos B / Células B
LBA:	Lavado broncoalveolar
LES:	Lupus eritematoso sistémico
LT:	Linfocitos T / Células
MAC:	Macitentan
MCP:	Proteína quimioatrayente de monocitos
MMF:	Micofenolato de mofetilo
MPO:	Mieloperoxidasa
mRSS:	<i>Modified Rodnan skin score</i>
MS:	Micofenolato sódico
MTX:	metotrexato
NAC:	N-Acetilcisteína
NINE:	Neumonía intersticial no específica
NIU:	Neumopatía intersticial usual
NFKB:	Factor nuclear Kappa-Beta
NK:	Células <i>natural killer</i>
NO:	Neumonía organizada
NOS:	Óxido nítrico sintasa
NT-proBNP:	Porción amino terminal del pro-péptido natriurético cerebral
OMS:	Organización Mundial de la Salud
ON:	Óxido nítrico
OR:	Odds ratio
PAPm:	Presión de la arteria pulmonar media
PAPs:	Presión sistólica estimada por ECO de la arteria pulmonar
PDGF:	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PDGFR:	Receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PCP:	Presión de enclavamiento capilar pulmonar
PE:	Patrones esclerodermiformes
PFR:	Pruebas de función respiratoria
PPAR γ :	Receptor gamma del proliferador activado de peroxisoma
PTPN22:	Tipo 22 de no receptor de la proteína tirosín fosfatasa
ROS:	Especies reactivas de oxígeno
RTX:	Rituximab
RVP:	Resistencias vasculares pulmonares

SMD:	Diferencia de medias estandarizada
SNP:	Polimorfismos de nucleótidos simples
sPAP:	Presión estimada sistólica de la arteria pulmonar por ecocardiografía
SSZ:	Sulfasalazina
STAT4:	Factor de transcripción y señal de transducción y activación 4
TACAR:	Tomografía axial computarizada de alta resolución pulmonar
TAPSE:	Distancia de excursión sistólica del plano anular tricuspídeo
TFR:	Fricciones tendinosas
Th:	Célula T <i>helper</i>
THS:	Terapia hormonal sustitutiva
TG:	Gradiente transpulmonar
TGF- β :	Factor de crecimiento transformador β
TIMP:	Inhibidores tisulares de las metaloproteasas
TNFSF4:	Cuarto miembro del ligando la superfamilia de factores de crecimiento tumoral
TLR:	Receptores <i>Toll-like</i>
TM6M:	Test de la marcha de los 6 minutos
TNF:	Factor de necrosis tumoral
Treg:	Célula T reguladora
UD:	Úlceras digitales
VD:	Ventrículo derecho
VDG:	Vasculopatía digital grave
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
VRT:	Velocidad máxima de reflujo tricuspídeo
vWF:	Factor Von Willebrand
VEGF:	Factor de crecimiento vascular y endotelial
VEGFR-1:	Receptor 1 del VEGF
VEGFR-2:	Receptor 2 del VEGF
veES:	Pre-esclerodermia

IV. ÍNDICE DE FIGURAS

INTRODUCCIÓN

- Figura 1: Mecanismo de daño vascular.**
- Figura 2: Patrones esclerodermiformes activo y lento.**
- Figura 3: Patrones esclerodermiformes inicial, activo y tardío.**
- Figura 4: Algoritmo diagnóstico de la HP.**
- Figura 5: Algoritmo terapéutico para el tratamiento de la HAP.**

RESULTADOS

- Figura 6: Distribución de patrones de ANA por IFI.**
- Figura 7: Pacientes en tratamiento con ARE (BOS).**
- Figura 8: Efectos adversos presentados por pacientes tratados con Bosentan.**
- Figura 9: Edad de debut de la primera manifestación, FR y UD de los pacientes tratados o no con ARE (Bosentan).**
- Figura 10: Número de UD durante el seguimiento en pacientes tratados o no con ARE (Bosentan).**
- Figura 11: Tipos de ES en pacientes que realizaron tratamiento con o sin Bosentan.**
- Figura 12: Uso de fármacos para el manejo de FR y UD en pacientes con y sin tratamiento con ARE (BOS).**
- Figura 13: Uso de CFM o MMF en ambos grupos.**
- Figura 14: Aparición de HP durante el seguimiento en pacientes con y sin tratamiento con Bosentan.**
- Figura 15: OR de No presentar Hipertensión Pulmonar.**
- Figura 16: Cambio de %DLCO en pacientes tratados o no con ARE (BOS).**

V. ÍNDICE DE TABLAS

INTRODUCCIÓN

- Tabla 1:** Factores ambientales relacionados con la aparición de ES.
- Tabla 2:** Variantes genéticas relevantes relacionadas con la ES.
- Tabla 3:** Citoquinas relevantes en la inducción de fibrosis en la esclerosis sistémica.
- Tabla 4:** Criterios clasificatorios para la esclerosis sistémica de la ACR 1980.
- Tabla 5:** Criterios clasificatorios para la esclerosis sistémica propuestos por LeRoy y Medsger en 2001.
- Tabla 6:** Criterios clasificatorios ACR-EULAR para la esclerosis sistémica 2013.
- Tabla 7:** Recomendaciones EULAR para el tratamiento de las complicaciones de la ES.
- Tabla 8:** Clasificación de la HP según el V Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar.
- Tabla 9:** Bloqueadores de los canales del calcio.
- Tabla 10:** Fármacos IECA/ARAII.
- Tabla 11:** Estatinas sintetizadas.
- Tabla 12:** Características de los diferentes antagonistas de los receptores de la endotelina.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Tabla 13:** Criterios de clasificación de la ES propuestos por el ACR en 1980.
- Tabla 14:** Criterios ACR/EULAR para la clasificación de la ES de 2013.
- Tabla 15:** Criterios de LeRoy y Medsger para la clasificación de la esclerosis sistémica.

RESULTADOS

- Tabla 16:** Características epidemiológicas de la muestra.
- Tabla 17:** Características clínicas de la muestra (I).
- Tabla 18:** Características clínicas de la muestras (II).

- Tabla 19:** Características inmunológicas de la muestra.
- Tabla 20:** Características ecocardiográficas de la muestra.
- Tabla 21:** Características de la función pulmonar de la muestra.
- Tabla 22:** Características de los pacientes tratados con Bosentan.
- Tabla 23:** Tratamientos recibidos por los pacientes del estudio.
- Tabla 24:** Alteraciones en la CP de los pacientes.
- Tabla 25:** Características clínicas de los pacientes con y sin tratamiento con Bosentan.
- Tabla 26:** Características de la CP en pacientes con y sin BOS.
- Tabla 27:** Aparición de HP en pacientes con o sin tratamiento con BOS.
- Tabla 28:** Datos de los CCD realizados.
- Tabla 29:** Modelo de Regresión Logística Multivariante en la No presencia de hipertensión pulmonar.
- Tabla 30:** Valores de la FEVI en pacientes tratados o no con BOS.
- Tabla 31:** Valores de PAPs durante el seguimiento de los pacientes tratados o no con BOS.
- Tabla 32:** VRT al inicio y al final del seguimiento de los pacientes con y sin tratamiento con BOS.
- Tabla 33:** Valores de TAPSE al inicio y al final del seguimiento de los pacientes con y sin tratamiento con BOS.
- Tabla 34:** Presencia de Disfunción Diastólica al inicio y al final del estudio en pacientes tratados o no con BOS.
- Tabla 35:** Presencia de derrame pericárdico al inicio y al final del seguimiento de los pacientes en tratamiento o no con BOS.
- Tabla 36:** Valores de %FVC al inicio y final del seguimiento.
- Tabla 37:** Valores de DLCO inicial y al final del seguimiento.
- Tabla 38:** Valores de KCO al inicio y al finalizar el seguimiento.
- Tabla 39:** Valores de FVC/DLCO al inicio y a la finalización del seguimiento.

1. INTRODUCCION

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune con una etiopatogenia compleja y muy heterogénea que comporta diferentes tipos de afectaciones orgánicas siendo fundamentalmente de tipo vascular, inflamatorio o fibrótico. Dentro de las complicaciones vasculares la Hipertensión Pulmonar (HP) es una de las principales causas de mortalidad. A continuación se detalla brevemente la enfermedad así como las complicaciones de la enfermedad.

1.1. Esclerosis Sistémica

1.1.1. Generalidades

La esclerodermia o esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por presentar vasculopatía, alteración funcional de los fibroblastos y activación del sistema inmunológico con producción de autoanticuerpos. La ES afecta predominantemente a mujeres (3/1 a 10/1) disminuyendo la ratio mujer / hombre después de la menopausia[1]. Es una enfermedad rara dentro de las enfermedades autoinmunes sistémicas, presentando prevalencias e incidencias muy variables según el área geográfica o la población étnica estudiada[2]. Se estima una prevalencia de 50 a 300 casos por millón de habitantes con una incidencia estimada de 3,7 casos/millón habitantes/año a 22 casos/millón de habitantes/año[3 4]. La prevalencia e incidencia estimada en los países mediterráneos está cercana a los 277 casos por millón de habitantes y 8 casos/millón de habitantes/año[5 6]. La definición de la ES ha presentado una evolución continuada a lo largo de la Historia[7]. A pesar de que se suele considerar la primera descripción de esclerodermia en 1753 por Carlo Curzio, es probable que el primer caso descrito y fiable en la literatura médica de la enfermedad se diera en 1842. Posteriormente Maurice Raynaud define el caso de un paciente con esclerodermia y *asfixia local inducida por el frío*. La relevancia de los diferentes tipos de la ES se empezó a vislumbrar en la década de 1970 cuando Velayos y colaboradores introducen el acrónimo CREST (Calcinosis, síndrome de Raynaud, Esclerodactilia, eSofagopatía y Telangiectasias)[8]. No fue hasta las décadas de 1970-1980 que se desarrollaron los primeros criterios clasificatorios de la enfermedad[9]. Posteriormente, LeRoy y colaboradores propusieron la subdivisión de la ES basada

fundamentalmente en el grado de afección cutánea de la enfermedad, en formas limitadas y difusas[10]. Los trabajos más recientes de Steen y colaboradores han relacionado la presencia de algunos auto-AC con los subtipos o algunas características clínicas de la enfermedad[11]. Finalmente en el año 2013 se han propuesto unos nuevos criterios clasificatorios que presentan una elevada sensibilidad y especificidad para detectar la enfermedad[12].

1.1.2. Etiopatogenia

Actualmente no se conoce cuál es el proceso que desencadena la enfermedad. La gran variabilidad de prevalencias e incidencias entre diferentes etnias y regiones[2] van a favor de la influencia que ejercen diferentes factores genéticos y ambientales para desencadenar la enfermedad. La investigación sobre la influencia de diferentes factores ambientales se ha centrado en el estudio de diferentes grupos ocupacionales expuestos a determinadas sustancias donde la prevalencia e incidencia de la enfermedad es muy elevada [13-18], así como en pequeños estudios descriptivos centrado en algunas sustancias[19-27]. La **tabla 1** recoge las sustancias ambientales relacionadas con la aparición de la enfermedad.

Tabla 1: Factores ambientales relacionados con la aparición de ES

1. Silicio, polvo de silicio, siliconas	Polvo de silicio	Minas Canteras
	Implantes mamarios	Silicona Parafinas
2. Compuestos inorgánicos	Hidrocarburos aromáticos Hidrocarburos alifáticos	Tolueno Benceno Xileno Mezclas aromáticas Clorido de vinilo Tricloroetileno Percloroetileno Nafta-hexano
3. Drogas y fármacos		Bleomicina Carbidopa L-5-hidroxitriptófano Pentazocina Cocaína Anorexígenos Dietilpropion Clorhidrato de fenfluramina
4. Aceite de colza		
5. L- Triptófano		

También se ha considerado la posible influencia de diversos agentes infecciosos bacterianos como el *Helicobacter Pylori*[\[28\]](#), o virus como los virus de la familia Herpes como el citomegalovirus (CMV)[\[29-33\]](#), o el parvovirus B19[\[34-37\]](#). Esta hipótesis se apoyada en el hecho de que algunos síntomas de la ES se pueden provocar en individuos sanos de forma transitoria por agentes infecciosos [\[38\]](#) o por la existencia

de una asociación espacio-temporal entre la descripción de los primeros casos de la enfermedad y la introducción en Europa de ciertos patógenos[37]. Se desconoce el mecanismo por el cual éstos diferentes factores ambientales intervienen en la patogenia de la enfermedad, aunque probablemente sea por la acción de tres mecanismos interconectados: la pérdida de tolerancia inmunológica, la activación del sistema inmune y el mimetismo molecular[39].

Los factores genéticos también juegan un papel importante en la enfermedad. Desde hace tiempo se conoce la prevalencia e incidencia aumentada de casos entre diferentes grupos étnicos o regiones geográficas [40-43]. Se han descrito alteraciones en la expresión de genes fundamentalmente implicados en la autoinmunidad, la producción de colágeno y la respuesta vascular. La **tabla 2** recoge las variantes genéticas más relevantes. La asociación entre moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y la ES se estableció en la década de 1970. La enfermedad se relaciona con moléculas HLA de clase II encontrándose una variación genotípica entre géneros, grupos étnicos y en función de la presencia de ciertos anticuerpos[44-49]. Se han descrito alteraciones en genes del cuarto miembro del ligando de la superfamilia de factores de crecimiento tumoral (TNFSF4)[50 51], gen que interviene en las relaciones entre los linfocitos T y B y entre las interacciones entre linfocitos T y células presentadoras de antígeno (CPA) en pacientes con ES. Algunos genes de la inmunidad innata como el gen que codifica el factor 5 de regulación del interferón (IRF5, un factor implicado en la activación del interferón (IFN) de tipo I, y en la señalización de los receptores *Toll-like*, TLR) también se encuentran implicados en la enfermedad así como en algunas de sus complicaciones [52-54]. Sin embargo dónde se ha avanzado más en la influencia de los genes que codifican la inmunidad de la esclerosis sistémica, es en aquellos genes implicados en la activación de los linfocitos T o B, sobretudo en el estudio del factor de transcripción y señal de transducción y activación 4 (STAT4) , jugando la codificación de este gen un papel fundamental en la diferenciación de las células T helper en los fenotipos inflamatorios Th1 y Th17[53 55-57] . Hay que tener en cuenta que STAT4 es un factor de susceptibilidad genética en otras enfermedades autoinmunes, por lo que es un desafío saber el papel que juegan las variantes genéticas de STAT4 en el fenotipo de la enfermedad. Otros genes relacionados con la

activación de linfocitos T y la ES son los genes relacionados con la codificación de la molécula de coestimulación CD86[58], los genes que codifican el tipo 22 de no receptor de la proteína tirosín fosfatasa (PTPN22)[59] o genes de la molécula de coestimulación CD226[60]. A pesar de de la especificidad de algunos AC en la ES, el rol de los linfocitos B aún no está determinado de manera clara. Sin embargo se han descrito variantes en los genes que codifican *B cell-specific scaffold protein with ankyrin repeats* (BANK1) y que codifican la linfocito B quinasa (BLK)[55 56 61]. También se ha asociado a la presencia de la enfermedad las variantes de genes de algunas citoquinas inflamatorias como del factor de necrosis tumoral (TNF)[62-64], del la superfamilia de receptores del TNF[65 66] y polimorfismos de los promotores genéticos de la interleuquina (IL)10 y IL13[67 68].

Tabla 2: Variantes genéticas relevantes relacionadas con la ES

Gen	Cromosoma	Polimorfismo de nucleótido simple(SNP)	Odds Ratio
TNFSF4 (OX40L)	1	rs1234314	1,1-1,2
		rs2205960	
		rs844648	
PTPN22	1	rs2476601	1,48
CD247	1	rs2056626	0,86
STAT4	2	rs7574865	1,29
BANK1	4	rs10516487	1,15-1,3
		rs3733197	
HLA clase II	6		
TNFAIP3	6	rs5029939	2,08
IRF5	7	rs2004640	1,25
C8orf13/BLK	8	rs2736340	1,2
		rs13277113	
FAS	10	rs1800682	1,12
NLRP1	17	rs8182352	1,19-1,23
CD226	18	rs763561	1,22

La carga genética de la enfermedad no viene determinada únicamente por alteraciones en los genes implicados en la codificación de la inmunidad hallándose relaciones entre la ES y la transcripción de proteínas relacionadas con la fibrosis y la microcirculación. Se ha intentado relacionar la implicación del gen de la fibrilina 1 (FBN1)[[69-71](#)], del factor de crecimiento transformador Beta (TGF- β)[[72-75](#)], del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF)[[76-79](#)] o del gen de la fibronectina[[80](#)], sin embargo los resultados son controvertidos y no del todo concluyentes en cuanto a las asociaciones.

Los genes de los mediadores del tono vascular y remodelado vascular pueden tener un papel en el origen de la enfermedad, sin embargo al igual que las proteínas relacionadas con la fibrosis no existe una asociación tan fuerte como la evidenciada con los genes promotores de la inmunidad. Se han establecido asociaciones entre el polimorfismo en el intrón 7 de la endogлина como factor protector de la presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en la enfermedad[[81](#)], aunque éstos resultados no se han replicado de manera independiente. De igual manera un polimorfismo del gen codificante de la oxido nítrico sintasa u oxido nítrico sintetasa (NOS) endotelial que se ha asociado a un riesgo mayor de espasmo coronario en una cohorte de pacientes italianos con ES[[82](#)]. No obstante, ésta asociación no ha sido confirmada por otros grupos de trabajo[[83 84](#)].

Hasta el momento actual no se han identificado ni verificado asociaciones con polimorfismos de nucleótidos simples (SNP) con promotores de sistema renina-angiotensina[[85](#)], o del factor de crecimiento vascular y endotelial (VEGF)[[86](#)]. Tampoco parece que existan variante en SNPs de endotelina 1 (ET-1) presentes en el cromosoma 6, o con sus receptores A o B, aunque sí parece haber una relación entre la ES difusa y la presencia de polimorfismos en el gen promotor del receptor B de la endotelina[[87](#)].

El microquimerismo puede ser otra posible explicación sobre el desarrollo esporádico de la ES. Se ha demostrado que las células T fetales quiméricas están presentes en individuos con la enfermedad[[88](#)] , encontrándose también células quiméricas en los

infiltrados celulares de las lesiones cutáneas de los pacientes con esclerosis sistémica[89].

El factor o factores desencadenantes de la enfermedad produce tres procesos patogénicos fundamentales e interrelacionados entre sí: lesión endotelial y daño vascular, desregulación de la producción de tejido conectivo y activación de la inmunidad y autoinmunidad. A continuación se detallan los conocimientos sobre éstos procesos de la esclerodermia.

1.1.2.1. Componente vascular

La vasculopatía de la esclerosis sistémica afecta todas las capas de los pequeños vasos y capilares, caracterizándose por presentar vasoconstricción, hiperplasia de las capas íntima y adventicia, inflamación y trombosis. El hallazgo fundamental es la hiperplasia fibrótica de la capa íntima de los vasos[90].

Se cree que el daño sobre la célula endotelial (CE) es el factor inicial desencadenante de la enfermedad [91], por lo que la implicación vascular es básica para el desarrollo de la esclerosis sistémica. La causa inicial de daño de la CE es desconocida, sin embargo hay pruebas de que la lesión primigenia es AC dependiente, hecho basado por los resultados de los estudios que demuestran el efecto citotóxico de plasma de pacientes con ES sobre la CE[92-94]. Los anticuerpos contra la CE (AECA) se encuentran en el 44-84% de pacientes con ES[95 96], con una incidencia aumentada si los enfermos presentan complicaciones de predominio vascular[97 98]. El papel inductor de apoptosis de los AECA sobre la CE está apoyado por el modelo animal de estudio de la ES[99] y por la inducción de apoptosis de CE que están en contacto con AECA[100]. También va a favor de la hipótesis de daño inmunomediado hallazgos recientes que asocian la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) generadas por fenómenos de isquemia-reperfusión y que contribuyen al daño endotelial gracias a los AC contra el receptor de factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR)[101]. Sin embargo existen otras sustancias capaces de dañar a la CE como por ejemplo partes de la matriz extracelular (ECM) que actúan como factores antiangiogénicos [102]. Una vez dañada la CE, se produce un desbalance con aumento de sustancias vasoconstrictoras, disminución de sustancias vasodilatadoras así como

una alteración de los fenómenos reparativos vasculares (vasculogénesis y angiogénesis)

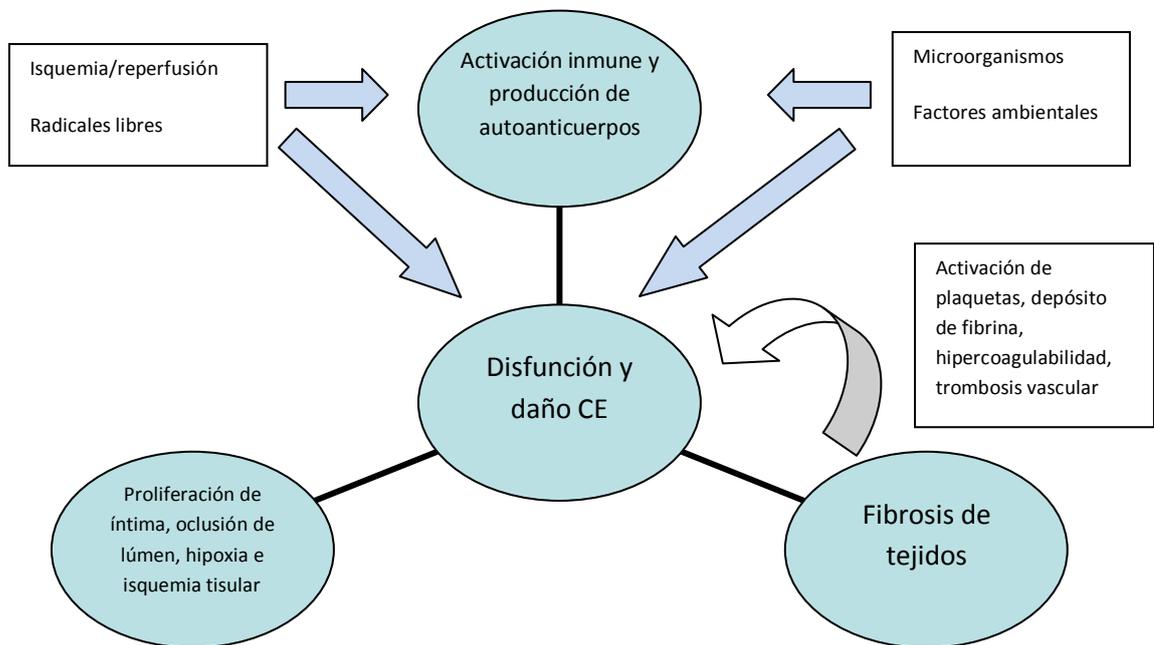


Figura 1: Mecanismo de daño vascular en la Esclerosis Sistémica

Aumento de sustancias vasoconstrictoras

- Endotelina 1: ET-1 es un potente vasoconstrictor producido fundamentalmente por la CE, aunque también puede producirse por otras células como las células mesenquimales (fibroblastos o célula muscular lisa (CML)). ET-1 actúa en diferentes tipos celulares mediante la unión a los receptores de la endotelina A (ETRA) y B (ETRB)[103]. ET-1 puede tener acciones paracrinas y autocrinas y su presencia es básica para la patogenia de la enfermedad. A parte de incrementar la disfunción de la CE y su potente efecto vasoconstrictor, también disminuye los niveles de óxido nítrico (ON)[104]. ET-1 promueve la proliferación celular, la hipertrofia de la pared arterial, estimula la fibrosis y la cascada inflamatoria de la enfermedad[105-107]. La ET-1 se encuentra muy aumentada en la piel y otros tejidos de pacientes con ES[108-111] y su

sobreexpresión está presente tanto en fases iniciales como finales de la enfermedad[103]. La ET-1 activa la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) de los fibroblastos favoreciendo su diferenciación a células con mayor poder contráctil como los miofibroblastos[112]. Este aumento de expresión de ICAM-1 en fibroblastos también favorece la interacción de leucocitos con fibroblastos, jugando por tanto un papel inmunomodulador[113]. Además ET-1 modula la respuesta inflamatoria en macrófagos al activar el factor nuclear Kappa-Beta (NFkB), liberar radicales libres o aumentar los niveles de IL-8, TGF-β y de la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP) 1[103].

Disminución de sustancias vasodilatadoras

- Óxido nítrico: el papel del ON depende de la óxido nítrico sintasa (NOS). Los mamíferos expresan tres formas de NOS: la NOS endotelial presente en las CE y la NOS inducible, presente en CML, macrófagos, fibroblastos y otros tipos celulares[114]. NOS endotelial tiene un papel crucial en mantener la vaso relajación el control de la presión arterial y la trombosis en condiciones normales. La disfunción endotelial en la ES produce una disminución de síntesis de NO que junto al aumento de ET-1 produce consecuencias nefastas en la regulación de la microcirculación presente en la esclerosis sistémica[115 116].

Alteración de vasculogénesis y angiogénesis

La apoptosis de la CE conduce a una pérdida de capilares desde las fases iniciales de la enfermedad[99]. La reparación del daño vascular depende fundamentalmente de la vasculogénesis y angiogénesis. Se entiende como vasculogénesis a la formación de nuevos vasos mediante células progenitoras, mientras que la angiogénesis es la regeneración de vasos mediante vasos pre-existentes, la activación migración y proliferación de CE, y de estímulos angiogénicos[117]. Además, para que la reparación vascular se produzca correctamente tiene que existir un equilibrio entre factores angiogénicos con los factores angioestáticos[118]. Todos estos factores se encuentran alterados en la ES. El VEGF es el principal regulador de la neoangiogénesis, encontrándose él y sus receptores 1 (VEGFR-1) y 2 (VEGFR-2) elevados en pacientes con ES[119]. Sin embargo para que se produzca una angiogénesis no alterada la

expresión y el tiempo de contacto del VEGF con sus receptores es crítico, obteniéndose fenómenos angiogénicos reparativos aberrantes cuando no se respeta esta circunstancia, como es el caso de la ES[[91](#) [120](#) [121](#)]. En la enfermedad también se encuentran elevados otros mediadores angiogénicos como ET-1, PDGF, TGF- β , MCP-1 o del receptor tipo uroquinasa activador de plasminógeno. Sin embargo, los factores angioestáticos como la angiostatina o la endostatina están mucho más aumentados que los angiogénicos[[119](#) [122](#)].

El papel de la vasculogénesis en la enfermedad es menos conocido y los resultados de los trabajos contradictorios. Algunos grupos encuentran un aumento de precursores circulantes de CE en la ES que hacen pensar que se produce su reclutamiento desde la médula ósea, presentando además niveles más bajos de precursores circulantes de la CE aquellos enfermos con mayor daño vascular evidente como por ejemplo aquellos pacientes con úlceras digitales (UD)[[123](#)]. En cambio, otros trabajos demuestran una movilización menor de CE precursoras circulantes en pacientes con ES al comparar con individuos sanos o enfermos de otras enfermedades como la artritis reumatoide[[124](#)]. Aún queda por dilucidar si la pérdida de precursores circulantes de la CE es marcador o causa de la reparación vascular insuficiente.

Recientemente se ha descrito el papel de otros factores y células perivasculares en la patogenia de la enfermedad. La exposición de radicales de oxígeno (ROS) del endotelio perjudica la adhesión celular y aumenta la permeabilidad vascular, siendo este hallazgo parejo a una alteración de la señal de transducción de la CE[[125](#)]. También se produce liberación de factor von Willebrand (vWF) en la ES que traduce daño microvascular. Éste aumento de vWF circulante favorece la agregación plaquetar y fenómenos de trombosis. Las plaquetas también están implicadas en la remodelación vascular jugando un papel importante a nivel local al ser vehiculadores de factores angiogénicos y angioestáticos[[117](#)]. Por último, los pericitos podrían tener un papel modulador de fibroblastos, encontrándose hiperplásicos y activados en la esclerosis sistémica[[126-128](#)].

1.1.2.2. Componente fibrótico

La fibrosis en la esclerodermia es un proceso complejo y no bien conocido. El proceso fibrótico en gran parte es consecuencia de una proliferación y aumento de actividad de los fibroblastos junto a un desbalance a favor de la acumulación de colágeno en la matriz extracelular. Éste proceso de activación de fibroblastos, diferenciación y sobreproducción de colágeno depende de varias citoquinas. En la **tabla 3** se recogen las citoquinas más relevantes en la inducción de la fibrosis en la esclerodermia sistémica. La activación de fibroblastos en la enfermedad tiene múltiples orígenes[101 129-131]. Además del aumento de producción de colágeno y de depósito de ECM, el fibroblasto de los pacientes con ES presenta ciertas alteraciones fenotípicas características como son: la secreción de citoquinas y quimioquinas profibróticas, resistencia a interferón gamma (IFN- γ) y otras señales inhibitorias de fibrosis o generación de ROS[132]. La fibrosis en la ES no se explica únicamente por la proliferación de fibroblastos residentes, sino también por la transdiferenciación a fibroblastos de otras células como fibrocitos, células epiteliales, CE o pericitos[133]. Estas células mediante tensión mecánica de la ECM o por acción de citoquinas [134] se pueden diferenciar en miofibroblastos, caracterizados por presentar proteína α -actina de la célula muscular lisa (α -SMA), con una capacidad de síntesis de colágeno aumentada, presencia de cantidades elevadas de TGF- β y de inhibidores tisulares de las metaloproteasas (TIMP) que implican un acumulo de colágeno en la ECM. Si bien son muchos los mediadores implicados en la desregulación del fibroblasto, el TGF- β es el mediador fundamental del proceso fibrótico.

TGF- β

TGF- β es miembro de una superfamilia de citoquinas de la cual se conocen tres isoformas. Recientemente se ha objetivado en el modelo aviar de ES que la isoforma TGF- β 1 es profibrótica, mientras que las isoformas TGF- β 2 y TGF- β 3, disminuidas en la enfermedad, son antifibróticas [135]. TGF- β induce una serie de respuestas que diferencian a las células mesenquimales normales en fenotipos profibróticos, encontrándose aumentado el número de receptores de TGF- β en los fibroblastos de pacientes con ES[129 136]. TGF- β puede ser secretado por fibroblastos, células

dendríticas, plaquetas o por monocitos/ macrófagos. La mayor parte de células posee receptores de superficie para TGF- β . Entre las funciones de TGF- β destaca que es un potente inductor de síntesis de colágeno, migración, proliferación y adhesión de fibroblastos, diferenciación a miofibroblastos, generación de ROS y supresión de metaloproteasas que degradan la ECM y promueven su regeneración. Además, TGF- β es capaz de dirigir la diferenciación de adipocitos, CE y células epiteliales en fibroblastos[137].

Tabla 3: citoquinas relevantes en la inducción de fibrosis en la esclerosis sistémica

Mediador	Función en la fibrogénesis
TGF- β	Producción de ECM, proliferación de fibroblastos, diferenciación a fibroblastos y miofibroblastos, estimulación de otras citoquinas profibróticas
CTGF	Regulación de la migración y proliferación de fibroblastos, mantenimiento de la respuesta fibrótica, síntesis de ECM TGF- β dependiente.
ET-1	Regulación de la síntesis de ECM, diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, estimulación de la contracción
FGF	Regulación del crecimiento de fibroblastos
IL-1	Mediador inflamatorio
IL-4	Regulador de la síntesis de colágeno
IL-6	Regulación de expresión de α -SMA en miofibroblastos
IL-12	Regulador de la síntesis de colágeno
IL-13	Inductor de TGF- β
IL-17	Proliferación de fibroblastos
MCP-1	Regulación de la síntesis de colágeno
MCP-3	Regulación de la síntesis de colágeno
PDGF	Regulación de la expresión de receptor de TGF- β , sinergia con TGF- β en efectos de reclutamiento y diferenciación de fibroblastos

TGF- β : Factor de crecimiento transformador β ; CTGF: Factor de crecimiento del tejido conectivo; ECM: matriz extracelular; ET-1: endotelina de tipo 1; FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos; IL-: interleuquina; α -SMA: proteína α -actina de la célula muscular lisa; MCP-; Proteína quimioatrayente de monocitos; PDGF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

TGF- β se relaciona con otras citoquinas perpetuando la respuesta fibrótica patológica de la ES: actúa de manera sinérgica con el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que actúa como potente mitógeno de fibroblastos y favoreciendo la perpetuación de la respuesta fibrótica[138]. TGF- β induce la producción de factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), aumentado en la ES[139 140] y juega un papel fundamental en la perpetuación de la fibrosis en la enfermedad[141]. La ET-1 también puede favorecer la secreción de TGF- β siendo capaz además de generar fibrosis de manera directa mediante su unión a fibroblastos[142 143]. TGF- β también induce la producción de ET-1 en fibroblastos de pulmones humanos con ES[144]

Otros mediadores:

A parte de las relaciones y efectos de TGF- β , PDGF, CTGF y ET-1 detallados en el apartado anterior, existen otras vías de favorecimiento de la fibrosis en la ES. IL-1 α se encuentra elevada en los queratinocitos de pacientes con ES y estimula la diferenciación y activación de fibroblastos[145]. IL-4 se encuentra elevada en la ES y estimula la proliferación de fibroblastos, quimiotaxis y la síntesis de colágeno, además de la producción de TGF- β , CTGF y inhibidores de la metaloproteasas[146]. Los niveles de IL-6 están elevados en la enfermedad y se correlacionan con el grado de afección cutánea. IL-13 también presenta potencial profibrótico[147 148]. La expresión de proteínas quimioatrayentes de monocitos (MCP) MCP-1 y MCP-3 se encuentran aumentadas en la enfermedad, favoreciendo la síntesis de colágeno y producción endógena de TGF- β . Por último entre las funciones de MCP-1 se encuentra la de promover la producción de citoquinas Th2[149].

Sin embargo en la ES no se encuentra únicamente potenciada la respuesta profibrótica, si no también disminuida la capacidad antifibrótica. El papel antifibrótico del IFN- γ está alterado dado la resistencia que muestran los fibroblastos de pacientes con ES a su acción[150 151]. Así mismo el receptor gamma del proliferador activado de peroxisoma (PPAR- γ), que tiene la capacidad de modular TGF- β , tiene su expresión y actividad alterada sobretodo en las formas cutáneas difusas de la enfermedad permitiendo así la persistencia de la fibrosis[152 153].

1.1.2.3. Componente inmunitario

La implicación del sistema inmune en la patogenia de la ES es muy heterogénea. Intervienen tanto alteraciones de la inmunidad innata como de la inmunidad adquirida.

Inmunidad innata

Existen varias evidencias de la activación de la inmunidad innata en la ES. Por ejemplo, IL-13 a parte de por células Th2, puede ser secretado por mastocitos y células dendríticas (CD)[154]. Hay evidencia de infiltrados de macrófagos en la dermis de pacientes con ES[155]. Otros trabajos demuestran que mastocitos y las células *natural killer* (NK) se han implicado en la patogenia de la enfermedad[156 157]. Sin embargo, los trabajos más prometedores de la implicación de la inmunidad innata en la patogenia de la enfermedad se relacionan con el estudio de la señal del interferón (IFN). Recientes estudios demuestran un aumento de la expresión de IFN de tipo I en la ES[158], solapándose algunos de éstos hallazgos al de otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES). Se desconoce cuál es el estímulo que desencadena la respuesta aumentada de IFN. Se hipotetiza que los autoAC presentes en la ES podrían estimular la producción de IFN- α por parte de las CD en presencia de autoantígenos[159], observándose una mayor expresión de IFN en las formas con afección cutánea difusa de la enfermedad. Diferentes TLR también tienen su expresión aumentada en la enfermedad. TLR-4 se encuentra aumentado en pacientes con ES[160], pudiendo potenciar la inflamación y autoinmunidad de la enfermedad. Agarwal y colaboradores[161] han demostrado que la administración crónica de bleomicina (inductor de fibrosis cutánea y pulmonar) produce expresión de TLR-3 en las células fibrogénicas de la dermis. El mismo grupo también ha demostrado un aumento de la expresión de TLR-3 en células inflamatorias, fibrogénicas y en la CE de la dermis de pacientes con la enfermedad.

Inmunidad adaptativa

La presencia de autoAC en la mayoría de enfermos con ES va a favor de un papel importante de la inmunidad adaptativa en la patogenia de la enfermedad, interviniendo tanto linfocitos B (LB) como diferentes tipos de linfocitos T (LT)

- Células B y autoanticuerpos: existe un amplio espectro de autoanticuerpos en la ES (ver el punto 1.1.4.[[162](#) [163](#)]) que se relacionan con ciertas complicaciones clínicas de la enfermedad. Este hecho va a favor de la existencia de una conexión entre daño tisular y generación de autoAC. Sin embargo, el impacto de los diferentes autoAC específicos aún tiene que ser dilucidado ya que no siempre se relacionan con el grado de severidad de la enfermedad o incluso pueden estar presentes en poblaciones sanas[[164-166](#)]. A parte de la generación de autoanticuerpos, presentación de antígeno (AG), activación de CD, secreción de citoquinas o modulación de la célula T[[167](#)], los LB tienen otras funciones dentro de la enfermedad. Se ha demostrado la presencia de infiltrados de LB en piel y pulmones dañados por la enfermedad[[168](#) [169](#)]. En un modelo murino de fibrosis inducida por bleomicina se ha observado que la pérdida de expresión de CD19 (marcador de LB) condiciona una respuesta fibrótica menor[[170](#)]. Otros datos a favor de la implicación de LB son el aumento sérico de niveles de factor activador de células B (BAFF) y de niveles del ligando inductor de la proliferación de la célula B (APRIL)[[171](#) [172](#)], la sobreexpresión de células CD19+ en la enfermedad, la presencia de hipergammaglobulinemia o el aumento de células B *naïve* acompañado de una disminución de células B memoria[[173-175](#)].

- Células T: las lesiones inflamatorias cutáneas de la ES presentan infiltrados de LT de predominio CD4+[[176](#)] que preceden los cambios fibróticos[[177](#)]. El LT actúa en las fases iniciales de la enfermedad como inductor del fenotipo fibroblástico presente en la ES[[178](#) [179](#)]. Pese a que los datos sobre el fenotipo de LT predominante en la enfermedad no son concluyentes, parece que predomina la presencia LT CD4+ a expensas de una reducción de LT CD8+[[180](#)]. La mejor manera de estudiar el fenotipo predominante es mediante el estudio de las citoquinas producidas por la célula T. Clásicamente se ha dividido la respuesta LT CD4+ en T *helper* 1 (Th1) o T *helper* 2 (Th2). Recientemente se han añadido los fenotipos T *helper* 17 (Th17), LT *helper* 22

(Th22) y las células T reguladoras (Treg). La polarización en cada una de ellas depende del estímulo al cual están sometidas. En presencia de IL-12 y IFN el precursor Th se diferencia en Th1 produciendo grandes cantidades de IFN- γ , mientras que en presencia de IL-4 y IL-12 se diferencia en Th2 y produce IL-4, IL-5 y IL-13. La presencia simultánea de TGF- β con citoquinas pro-inflamatorias como IL-6, diferencia el precursor LTh en Th17 produciendo IL-17A y IL-17B. Si se somete al LTh17 a IL-23 junto al estímulo de TGF- β y IL-2 se diferencia en Treg que produce TGF y IL-10[181]. Todos estos subtipos de célula Th parecen jugar un papel en la patogenia de la enfermedad. Existe una fuerte evidencia que la respuesta Th2 es importante para el desarrollo de fibrosis[146 182]. Sin embargo, también se han descrito niveles elevados de Th1 en sangre periférica de pacientes con ES así como niveles elevados de IL-12 que favorecen la diferenciación de Th a Th1[172 183]. Curiosamente éstos cambios se detectan en fases avanzadas de la enfermedad o cuando la fibrosis tiende a regresar[172]. En trabajos recientes destaca la presencia de niveles elevados de IL-17 en los estadios iniciales de la enfermedad[184 185], jugando IL-17 un papel fundamental en la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina estudiada en modelos animales[186]. El papel de las Tregs no está bien dilucidado. La mayor parte de los trabajos encuentran niveles elevados de Tregs en la ES, pero estas células son defectivas en el control y regulación de las células TCD4+. Ésta función anómala parece correlacionarse con los niveles de TGF- β y una expresión disminuida de CD69[187].

1.1.3. Clasificación

El primer intento de clasificación de la enfermedad a iniciativa del ACR data de 1980 como un intento de establecer unas directrices que permitiesen comparar grupos de pacientes de diferentes centros para poder desarrollar ensayos clínicos[9]. La **tabla 4** muestra estos criterios clasificatorios, que presentaban una sensibilidad del 92% y una especificidad del 94%. Sin embargo, los criterios ACR 1980 no se diseñaron para detectar a pacientes en los estadios iniciales de la enfermedad, presentando una baja sensibilidad para detectar a enfermos con poca afección cutánea[188-191]. Un número no menospreciable de enfermos con ES limitada establecida o con el subtipo sin esclerosis cutánea que no reúnen 2 de los criterios menores, no los cumplen y por lo tanto quedan excluidos de los estudios. Tampoco permiten realizar un diagnóstico

precoz de la enfermedad en pacientes que presenten fenómeno de Raynaud, alteraciones capilaroscópicas y autoanticuerpos positivos y que requieren un control médico similar a la de los enfermos con ES ya establecida para detectar la evolución hacia ES ni sirven para establecer grupos clínicos y pronósticos[192]. Por último, enfermos con síndromes esclerodermiformes como la fascitis eosinofílica o esclerodermia localizada como la morfea generalizada pueden cumplir los criterios de clasificación de ES perdiendo especificidad.

Tabla 4: Criterios de clasificación para la ES propuestos por el ACR en 1980

Criterios

Criterio Mayor

Esclerosis cutánea proximal: induración de la piel proximal a articulaciones metacarpofalángicas o metatarsfalángicas, afectando otras partes de las extremidades, fascias, cuello, tronco, habitualmente bilateral, simétrica y casi siempre incluye esclerodactilia

Criterios menores

- 1 Esclerodactilia
- 2 Cicatrices puntiformes en pulpejos, o pérdida de substancia en pulpejos de los dedos
- 3 Fibrosis pulmonar bibasal

La presencia del criterio mayor y dos o más criterios menores dan una sensibilidad del 97% y una especificidad del 98 para el diagnóstico de ES

En 1988 un panel internacional de expertos subclasificó a los enfermos según la extensión de la esclerosis cutánea en los dos subtipos que actualmente presentan mayor aceptación[192]:

- Esclerosis sistémica con afección cutánea difusa (EScd), pacientes con ES con esclerosis cutánea distal y proximal a codos y rodillas.

- Esclerosis sistémica con afección cutánea limitada (EScl), paciente con ES con esclerosis cutánea distal a codos o rodillas y afección de la cara o sin esclerosis cutánea.

Estos dos subtipos presentan diferentes cursos y manifestaciones. Los pacientes con EScd manifiestan fenómeno de Raynaud generalmente el primer año o de manera concomitante a la afección cutánea, mayor riesgo de compromiso articular, más frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), crisis renal esclerodérmica (CRE) o compromiso miocárdico y presentan peor supervivencia que los pacientes con EScl. Los pacientes con EScl manifiestan fenómeno de Raynaud generalmente mucho antes que las otras manifestaciones orgánicas de la enfermedad, además de presentar mayor frecuencia de HAP[193-195]. Los dos subtipos se diferencian además serológicamente con una presencia mayor de AC antitopoisomerasa / anti-Scl-70 (ATA-I) en EScd, mientras que los pacientes con EScl expresan en mayor frecuencia AC anticentrómero (ACA), con una especificidad serológica del 82% y 93% respectivamente[162]. Posteriormente, en el mismo año que estos criterios, se propuso incluir a aquellos enfermos que no presentaban evidencia de afección cutánea pero si presentaban afección orgánica de ES (afección esofágica distal o hipomotilidad del intestino delgado, EPI, HAP, afección miocárdica o CRE), fenómeno de Raynaud o cambios vasculares equivalentes (UD, cicatrices puntiformes en pulpejos, alteraciones capilaroscópicas) y presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) con el concepto de ES *sine* esclerodermia (ESse)[196]. Los pacientes con ESse presentan una evolución similar a aquellos pacientes con EScl por lo que se incluyeron en el mismo subtipo clínico pronóstico aunque en algunos trabajos recientes se han observado diferencias en cuanto a la manifestaciones respiratorias y cardíacas[197]. La clasificación de pacientes en EScd, EScl y ESse ha sido muy utilizada en la realización de trabajos con pacientes con ES. No existieron modificaciones relevantes en la clasificación de la enfermedad hasta la propuesta el mismo LeRoy y Medsger[10], incluyendo el concepto de casos precoces sin afección cutánea y la importancia de la presencia de fenómeno de Raynaud y los hallazgos capilaroscópicos. Los criterios modificados de 2001 quedan recogidos en la **tabla 5**.

Tabla 5: Criterios de LeRoy y Medsger para la clasificación de la esclerosis sistémica [10]

Criterios propuestos

A. Criterios propuestos para las formas limitadas de ES (ESI)

Fenómeno de Raynaud documentado objetivamente por:

1- Observación directa de al menos de dos de los siguientes:

- a. Palidez
- b. Cianosis
- c. Rubor

2- O: medida directa de la respuesta al frío mediante:

- a. Retraso en recuperar el flujo capilar tras exposición al frío
- b. Test de Nielsen o equivalente

Más como mínimo de una de las siguientes:

1- La presencia de al menos una de éstas anomalías en la capilaroscopia periungueal (CP):

- a. Dilatación
- b. Areas avascular

2- La presencia de AC selectivos de la ES a una titulación igual o mayor a 1:100:

- a. Anticentrómero
- b. Anti-Scl-70
- c. Antifibrilarina
- d. Anti-PM-Scl
- e. Antifibrilina
- f. Anti-RNA polimerasa I o III

Si el Fenómeno de Raynaud es únicamente subjetivo, son necesarios tanto la presencia de anticuerpos selectivos como de cambios capilaroscópicos a la vez para el diagnóstico de ESI.

Constelación de criterios para el diagnóstico de la ES

- 1. ESI: definida con los criterios presentes**
 - 2. EScl: ESI más cambios cutáneos distales**
 - 3. EScd: ESI más cambios cutáneos proximales**
 - 4. Eosinofilia con fascitis difusa: cambios cutáneos proximales sin criterios de ESI o EScl**
-

Estos criterios aumentan sensiblemente la detección de casos, sobretodo en fases precoces[198], sin embargo infraestiman aproximadamente hasta un 10% de pacientes con ES que no presentan fenómeno de Raynaud [191 199]. La corrección de los criterios de 1988[10] ha sido también muy utilizada para incluir pacientes con ES en diferentes trabajos.

La última propuesta de clasificación de la ES ha surgido recientemente mediante la valoración de manera conjunta de una serie de ítems por parte de la ACR y el *European League Against Rheumatism* (EULAR), con una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la enfermedad del 91% y 92% respectivamente[12]. Sin embargo estos criterios no distinguen entre los diferentes subtipos de la enfermedad y únicamente determinan la presencia de ES. La **tabla 6** recoge los criterios ACR-EULAR propuestos en 2013.

Tabla 6: Criterios ACR/EULAR para la clasificación de la ES de 2013

Ítem	Subítem	puntuación
Endurecimiento cutáneo de dedos de ambas manos		9
Que se extiende a región proximal de articulaciones		
Metacarpofalángicas		
Endurecimiento de la piel de los dedos	Dedos edematosos	2
	esclerodactilia	4
Lesiones en pulpejos	Úlceras digitales	2
	Cicatrices puntiformes en pulpejos	3
Telangiectasia		2
Alteraciones en la capilaroscopia periungueal		2
Hipertensión arterial pulmonar y/o Enfermedad pulmonar intersticial		2
Autoanticuerpos específicos	ACA	3
	ATA-I	
	Anti-RNAPolimerasa III	

Pacientes con una puntuación igual o mayor a 9 se pueden catalogar como pacientes con ES definida

A pesar de que con esta última propuesta de criterios la sensibilidad ha aumentado de manera notable algunos enfermos con poca afección cutánea o con algunas afectaciones específicas no incluidas en los criterios clasificatorios (afección renal, digestiva, etc.) siguen sin poder ser clasificados de ES.

Recientemente se ha propuesto clasificar a los enfermos en fases tempranas de la enfermedad con los términos pre- esclerodermia (*very early ES: veES*) para aquéllos enfermos con fenómeno de Raynaud, AC específicos y alteraciones capilaroscópicas sugestivas de ES y con el término ES inicial (ESi) si además presentan afecciones viscerales incipientes tales como hipotonía del esfínter esofágico inferior, disminución de la DCO y/o disfunción diastólica del VI [200 201]. El grupo EUSTAR (*European League Against Rheumatism Scleroderma Trials and Research*) ha propuesto una serie de signos de alarma para detectar a ES en una fase muy precoz o inicial, sin embargo se encuentran pendientes de validación[202].

1.1.4. Esclerosis Sistémica y autoanticuerpos

Los autoanticuerpos son uno de los marcadores más importantes de la enfermedad, siendo detectados en > 95% de los pacientes con ES[11]. Se han descrito siete autoAC específicos de ES, y su presencia en otras enfermedades autoinmunes o en población sana es extraña[162]. Suelen ser estables en su detección a lo largo del tiempo y mutuamente excluyentes en la mayor parte de los casos. Algunos de éstos autoAC se han relacionado con la predisposición a presentar ES, siendo útiles para el diagnóstico precoz[203 204], o asociándose con algunas complicaciones de la enfermedad[194]. La mayoría de autoAC específicos suelen presentar patrón nucleolar en la inmunofluorescencia indirecta (IFI) de los ANA[205 206], como es el caso de anti-PM-Scl, anti-Th/To, anti-U3-RNP o anti-RNA polimerasa. A continuación se recogen las manifestaciones clínicas más frecuentemente asociadas estos autoAC específicos de la enfermedad.

Autoanticuerpos anticentrómero (ACA): con una prevalencia de alrededor del 20% de los pacientes con ES, presentan una gran especificidad por EScl, aunque también se puede observar en el 5-7% de pacientes con EScd[11 194]. Los pacientes con ES y ACA tienen una elevada prevalencia de UD y vasculopatía digital grave,

calcinosis y HAP, mientras que presentan menor frecuencia de miositis o artritis[[11 202](#)].

Autoanticuerpos anti-topoisomerasa I / anti-Scl-70 (ATA-I): presente en el 22% de pacientes con ES[[11](#)] y más comúnmente en enfermos con EScd. Los pacientes con ES y ATA-I, además de presentar una mayor afección cutánea, presentan mayor frecuencia de artritis, fricciones tendinosas, EPI, CRE o afección cardíaca grave que otros autoAC, así como una elevada presencia de UD o vasculopatía digital grave[[11](#)].

Autoanticuerpos anti-PM-Scl: detectados en el 3-12,5% de pacientes con ES, se asocia a la presencia de miositis, UD y EPI. Este autoAC se ha asociado a un menor riesgo de presencia de HAP[[188 207](#)].

Autoanticuerpos anti-Th/To: con un prevalencia de hasta el 24% de los casos de la enfermedad y asociados fundamentalmente a EScl, también se ha descrito en el 2% de las EScd[[11](#)]. Los enfermos con EScl y anti-Th/To tienen un riesgo elevado de EPI, HAP y afección gastrointestinal grave[[11](#)]. Al comparar a pacientes con EScl con ACA o con anti-Th/To, los pacientes con anti-Th/To la presencia de afección cutánea es más sutil y presentan menos vasculopatía digital grave. Sin embargo el anti-Th/To es uno de los autoAC con peor pronóstico de la enfermedad[[11 208](#)].

Autoanticuerpos anti-U3-RNP / anti-fibrilarina: con mayor impacto en ES de varones y afroamericanos, la prevalencia de afección cardíaca, CRE, afección gastrointestinal, HAP y EPI es mayor en pacientes con ES y anti_U3-RNP[[11 209](#)]. Un trabajo asocia la presencia de EPI y HAP concomitante de manera más frecuente que en paciente con ES y otros autoAC[[11](#)]. La prevalencia de Anti-U3-RNP en los pacientes con ES se encuentra presente en el 8% de los casos[[209](#)].

Autoanticuerpos anti-RNA-polimerasa (anti-RNAPol): presentes en el 4-25% de pacientes con ES[[188 206](#)]. Los subtipos I y III tienen una especificidad para ES mayor al 99%[[210](#)]. Los anti-RNAPol III se asocian a una afección cutánea rápidamente progresiva y es el autoAC específico con mayor riesgo de CRE[[11](#)]. Sin embargo éstos pacientes tienen un riesgo menor de EPI grave[[11](#)]. Se ha relacionado recientemente la presencia de éstos autoAC con riesgo de neoplasia en los pacientes con ES[[211](#)].

Autoanticuerpos anti-U1-RNP: detectables en el 7-21% de pacientes con ES[[188](#)[212](#)] se asocian a EScl con debut precoz de la enfermedad, artritis, miositis, HAP y EPI[[11](#) [212](#)]. Éstos pacientes también presentan mejor supervivencia que los enfermos con EScl y otros autoAC.

1.1.5. Esclerosis Sistémica y capilaroscopia periungueal

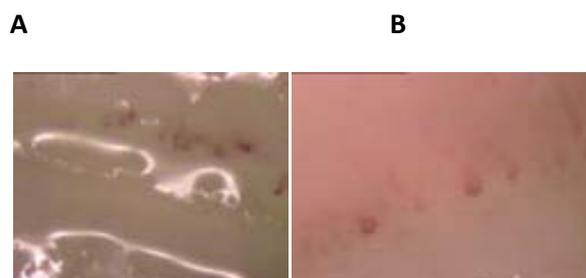
La capilaroscopia periungueal (CP) es una técnica no invasiva de fácil realización que permite el estudio de la microcirculación mediante la visualización del lecho periungueal, siendo fundamental para el estudio del fenómeno de Raynaud[[213](#)]. Se conocen alteraciones morfológicas visualizables en la CP con una elevada especificidad para la ES como son: presencia de megacapilares, la presencia de áreas avasculares, la existencia de fenómenos de angiogénesis o neoformación capilar y la presencia de hemorragias pericapilares[[214](#) [215](#)]. Sin embargo, algunas de estas alteraciones también se pueden visualizar en otras enfermedades, sobretodo dentro del espectro de las enfermedades autoinmunes sistémicas[[216](#)].

Basándose en los hallazgos de la CP se han intentado definir patrones en relación a la evolución de la enfermedad. Inicialmente Maricq y colaboradores propusieron la primera subclasificación en dos patrones esclerodermiformes (PE)[[215](#)]: el *patrón activo*, caracterizado por la extensa pérdida de densidad capilar, presencia de áreas avasculares y desorganización global del lecho periungueal normal, pudiéndose encontrar además fenómenos de angiogénesis. Y el *patrón lento*, caracterizado por la presencia de megacapilares y capilares dilatados sin clara pérdida de densidad capilar. El patrón activo se relacionó con una evolución rápida y agresiva de la enfermedad, mientras que el patrón lento se ha relacionado con una evolución más benigna[[215](#)].

Posteriormente, Cutolo y colaboradores propusieron un sistema de subclasificación de los PE en tres subtipos[[217](#)], siendo la subclasificación más usada por la literatura médica en la actualidad. Los patrones propuestos fueron el *PE precoz o inicial*, *PE activo* y el *PE lento*. El *PE precoz o inicial* se caracteriza por la presencia de dilataciones capilares y algunos capilares gigantes sin pérdida de densidad capilar. El *PE activo*, con presencia en la CP de capilares gigantes y microhemorragias con leve pérdida de densidad capilar, pudiéndose observar algún fenómeno de angiogénesis. Y el *PE tardío*

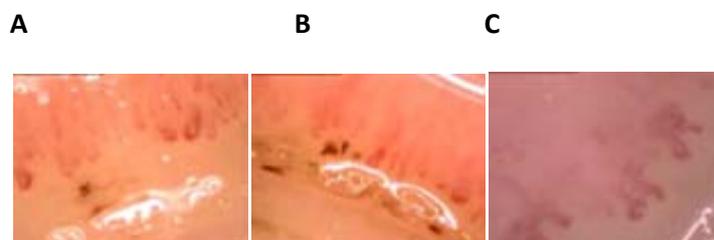
con una marcada pérdida de densidad capilar, con desestructuración del lecho periungueal y presencia escasa de capilares gigantes o microhemorragias. Algunos autores defienden una relación temporal entre los tres patrones y la evolución de la ES[213 218] así como con complicaciones de la enfermedad[219]. En la **figura 2** se recogen los PE lento y activo y en la **figura 3** los PE inicial o precoz, activo y tardío.

Figura 2: Patrones esclerodermiformes activo y lento según Maricq y colaboradores.



A: PE activo. B: PE lento

Figura 3: Patrones esclerodermiformes según Cutolo y colaboradores.



A:PE inicial; B:PE activo; C:PE lento

1.1.6. Manifestaciones clínicas y complicaciones

La ES se caracteriza por ser una patología sistémica muy heterogénea por lo que puede manifestar muchas afectaciones y complicaciones diferentes. La manifestación de unas o otras dependerá del grado de implicación del componente vascular, fibrótico o inmunitario en cada paciente con la enfermedad. A continuación se detallan las complicaciones relevantes de la enfermedad.

Fenómeno de Raynaud, úlceras digitales y vasculopatía digital grave

El fenómeno de Raynaud (FR) se define como la presencia de episodios recurrentes de vasoespasmo en las partes acras desencadenados por un estímulo, generalmente el frío[220]. El FR es la manifestación clínica más frecuente de la ES, siendo además la principal y primera manifestación clínica en más del 90% de las ES y pudiendo llegar a manifestarse en prácticamente la totalidad de pacientes durante la evolución de la enfermedad[221 222]. En la ES, el FR traduce una vasculopatía estructural como consecuencia de la lesión de la CE producida en la patogenia de la enfermedad y no muestra solamente la manifestación de un fenómeno vasoespástico[223-225]. En la EScl el FR puede preceder años a otras manifestaciones de la enfermedad, mientras que en la EScd el FR aparece parejo a otras manifestaciones clínicas[220 222]. De hecho, el FR es un signo de alarma de ES, ya que su presencia junto la positividad de ANA y la presencia de hallazgos en la CP se asocia a un riesgo de aproximadamente el 30% de presentar ES a los 5 años de seguimiento[226]. Dado que el FR asociado a ES traduce alteración estructural de la microcirculación, los pacientes con ES y FR tienen un riesgo elevado de presentar complicaciones del FR. Las complicaciones vasculares asociadas al FR en la ES podemos agruparlas bajo el nombre de vasculopatía digital grave, siendo la más frecuente las UD seguidas de la isquemia o necrosis digital grave (IDS) y la osteomielitis e infecciones de partes blandas. Éstas complicaciones vasculares aparecen en la mitad de los enfermos con ES con un predominio en los meses fríos[222 227 228].

Las úlceras digitales (UD) se definen como lesiones de origen presumiblemente isquémico con profundidad y pérdida de la continuidad epitelial que puede estar cubierta por una costra o tejido necrótico, y que están localizadas fundamentalmente en el pulpejo de los dedos en su cara palmar o distales a articulaciones interfalángicas proximales[229]. Ésta definición no incluye a las fisuras periungueales, paroniquia, calcinosis o úlceras en región de articulaciones metacarpofalángicas o codos[229]. Las UD son la VDG y AVS más frecuente de la ES, con una prevalencia del 40-50% de los pacientes con ES[195 230-232], siendo mayor la frecuencia de aparición en la EScd y presentándose el primer episodio en los primeros 5 años desde el diagnóstico de la enfermedad en el 75% de los casos[231]. Aunque la etiología de las UD en la enfermedad es multifactorial, su principal causa es el propio compromiso de la

microcirculación producido en ES[233 234], agravado por traumatismos locales, infecciones, el aumento del grosor de la piel o el tabaco[235 236]. El FR contribuye también al daño isquémico, aunque en algunos trabajos no se ha relacionado la presencia de UD con la frecuencia o el número de episodios vasoespásticos[235]. Las UD o la VDG es histopatológicamente muy similar a la observada en otras AVS como la HAP o la CRE: se evidencia una hiperplasia fibrótica de la capa íntima, fibrosis de la adventicia y compromiso e incluso oclusión de la luz arterial. Éstos fenómenos oclusivos son causa de la IDS[225]. Las UD y la VDG son una causa muy importante de discapacidad funcional y pérdida de calidad de vida de los pacientes con esclerosis sistémica[235 237 238], pudiendo complicarse con cuadros de infección y osteomielitis[237 239 240]. Los pacientes con ES presentan una prevalencia de amputación del 1-11% por complicaciones asociadas a la VDG, [240 241]. Varias VDG pueden coexistir en el mismo paciente y tiempo, requiriendo un tratamiento urgente sobretodo de la IDS[242].

Afección cutánea

La fibrosis de la piel es uno de los signos claves para la clasificación y subclasificación de los pacientes con esclerodermia[10 12]. La fibrosis cutánea se manifiesta como una induración de la piel con pérdida de flexibilidad[243]. El cúmulo de colágeno tipo I y III es el hecho histopatológico más destacable de los enfermos con afección cutánea relevante. Histopatológicamente se reconocen dos estadios[244]: uno inicial en el cual se produce un cúmulo de colágeno y aumento de la ECM a nivel de la dermis reticular, junto la presencia de infiltrados inflamatorios (que pueden invadir glándulas sudoríparas) y adelgazamiento de la epidermis; y uno tardío en la que predomina la esclerosis, con escasos infiltrados inflamatorios y la sustitución de células grasas del tejido celular subcutáneo por colágeno. Clínicamente este proceso se distingue con una primera fase edematosa, seguido por otra de endurecimiento cutáneo que se acompaña mas delante de una última fase de atrofia cutánea[245].

El grado de extensión de afección cutánea varía según el subtipo de ES[192] y puede variar en un mismo paciente a lo largo de la enfermedad. Los pacientes con EScl no presentan fibrosis proximal a codos o rodillas, siendo la afección habitual de la cara y dedos. Los pacientes con EScd presentan una fibrosis cutánea generalizada, de inicio

en fascias y dedos que progresa al resto del cuerpo en semanas o meses con afección de tronco y porción proximal de extremidades. La fascias presenta fibrosis de la piel y de la mucosa peribucal que causa una limitación de la apertura bucal (microstomía)[\[243\]](#), pudiendo afectarse también el cuello[\[246\]](#). La pérdida del tejido celular graso subcutáneo junto la infiltración de la dermis puede causar contracturas en flexión de las articulaciones de las manos, carpos, codos, hombros y caderas con la consecuente limitación funcional[\[243\]](#). Además, pueden producirse pérdida de la integridad de la piel en las regiones extensoras con prominencia ósea. En Europa la EScl es el subtipo más frecuente, afectando al 58% de los enfermos, mientras que el 37% presentan EScd[\[247\]](#).

El debut de FR de manera paralela a la esclerosis de la piel, junto la presencia de ATA-I o de anti-RNapol III [\[11\]](#) se han definido como factores de riesgo de presentar EScd y por tanto más compromiso de la piel. El grado de afección cutánea se relaciona con la presencia de mayor afección orgánica. Así, la EScd tiene peor pronóstico que la EScl debido a la relación encontrada entre el mayor grado de fibrosis cutánea con un mayor compromiso cardíaco, de EPI, afección gastrointestinal y renal[\[245 248\]](#).

La única herramienta validada en la actualidad para evaluar la piel de los pacientes es la escala modificada de la puntuación de la piel de Rodnan o *modified Rodnan skin score* (mRSS)[\[245 249\]](#), que mediante palpación determina el grado de compromiso cutáneo en 17 áreas de la superficie corporal. La afección cutánea medida por el mRSS presenta valor pronóstico dentro de la enfermedad, tanto de mejoría de pronóstico al disminuir el score[\[250\]](#) como de peor pronóstico en aquellos pacientes con EScd y puntuaciones elevadas[\[251\]](#).

Dentro del compromiso cutáneo de la enfermedad, a parte del endurecimiento cutáneo, no es infrecuente que los pacientes con ES manifiesten telangiectasias y calcinosis. Las telangiectasias representan dilataciones post-capilares de las vénulas sin evidencia de inflamación o neo-vascularización[\[252\]](#). Pueden presentarse tanto en EScd como en EScl y aumentan con la duración de la enfermedad. Inicialmente aparecen en la cara y manos, con posterior aparición en tronco y raramente afectan piernas o pies[\[243\]](#). La telangiectasias cutáneas son una de las características clínicas presente en los últimos criterios para la clasificación de la ES[\[12\]](#) y se han relacionado con la presencia de complicaciones como la HAP[\[253 254\]](#). La calcinosis presente en la

ES, más extensamente observada en la EScl, es una calcificación distrófica por precipitación de cristales de fosfato cálcico en la piel y partes blandas. Afecta fundamentalmente dedos, antebrazos, codos, o cualquier área con microtraumatismos de repetición o con una vascularización patológica[243]. A nivel digital las calcinosis pueden favorecer la aparición de UD.

Hipertensión Arterial Pulmonar

La HAP es la afección vascular más grave de la enfermedad, siendo junto la EPI la principal causa de mortalidad de los pacientes[255]. En una cohorte de 5860 pacientes con esclerosis sistémica del grupo EUSTAR, con un 14% de las muertes la HAP fue la segunda causa de mortalidad[256]. Según datos de un reciente meta-análisis, la HAP se presenta en aproximadamente el 9% de los pacientes con ES [257]. Sin embargo, datos de autopsias de pacientes con esclerodermia sugieren la presencia de cambios histopatológicos de HAP en el 60-80% de pacientes[258 259], lo que podría significar la existencia de formas muy leves de HAP en una gran parte de enfermos con ES. La HP se define como un trastorno hemodinámico: se considera que los pacientes presentan HAP al subgrupo de pacientes con HP que además de presentar una presión de la arteria pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo medida durante la realización de cateterismo cardiaco derecho (CCD), presentan una presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCP) ≤ 15 mmHg y unas resistencias vasculares pulmonares (RVP) > 3 unidades Wood sin presentar enfermedad pulmonar hipoxémica ni tromboembólica[260]. Por tanto, el diagnóstico de certeza de HAP es exclusivamente hemodinámico[260].

Clínicamente se manifiesta por disnea y en los estadios finales con signos de insuficiencia cardiaca derecha, como la presencia de edema de miembros inferiores, auscultación de soplo tricuspídeo, ingurgitación yugular, reflujo hepato-yugular, hepatomegalia, soplo diastólico en foco pulmonar o aumento de la onda A del pulso venoso yugular[261]. Una vez aparecen signos de insuficiencia cardiaca derecha, los pacientes con HAP asociada a ES presentan un mal pronóstico a corto plazo[262-265]. Todos los subgrupos de pacientes con ES presentan riesgo de HAP a lo largo del transcurso de la enfermedad, pero existen una serie de enfermos que presentan mayor riesgo, como son los pacientes con afección cutánea limitada de larga

evolución, la presencia de telangiectasias, la presencia de ACA o la presencia de ANA con patrón nucleolar por IFI y sin la presencia de ATA-I[[11](#) [253](#) [264](#) [266-268](#)]. Además, otros autoanticuerpos como anti-U3-RNP y anti-Th/To también se relacionan con mayor frecuencia de aparición de HAP en la ES[[11](#) [208](#) [269](#) [270](#)]. Existen más factores asociados a un riesgo mayor de HAP: la presencia de valores desproporcionadamente bajos de capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en las pruebas de función respiratoria (PFR), la presencia de ratio de porcentaje esperado de la capacidad vital forzada (FVC) / porcentaje esperado de la DLCO > 1,6[[264](#) [271](#)], diferentes parámetros ecocardiográficos[[259](#) [264](#) [272](#) [273](#)], valores elevados del péptido natriurético cerebral (BNP) o su porción amino terminal del pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP)[[274](#) [275](#)], incluso la presencia de pérdida de densidad en la CP[[276](#) [277](#)].

El cribado precoz de la HAP ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes[[278](#)]. La necesidad y posibilidad de herramientas de cribado, así como la relación de la ES con la HP y la HAP se desarrollan en el apartado 1.2.7 de ésta memoria.

Clásicamente se consideraba la aparición de ésta complicación en pacientes con largo tiempo de evolución de la enfermedad[[279](#)], sin embargo un trabajo reciente demuestra que puede aparecer en los tres primeros años desde el diagnóstico de ES hasta en el 55% de los casos[[280](#)]. Histopatológicamente los cambios observados en la arteria pulmonar son similares a los cambios de la vasculopatía digital, con presencia de hiperplasia de la íntima, proliferación de adventicia, fenómenos de trombosis in situ y diversos grados de inflamación y arteriopatía plexiforme[[90](#)].

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Aunque los pacientes con ES pueden manifestar afectaciones pulmonares diversas tales como la presencia de derrame pleural, neumonía aspirativa, neumotórax espontáneo, enfermedad intersticial asociada a fármacos o neoplasias pulmonares[[281](#)], la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es la afección pulmonar más relevante de la enfermedad. Es difícil conocer la prevalencia de esta complicación. Según los métodos usados se ha comunicado una prevalencia del 16-100% de pacientes con ES[[248](#) [282](#)], aunque es probable que su prevalencia real se encuentre

alrededor del 75% de pacientes con ES. La afección se encuentra ya presente en los primeros 3 años del debut de ES, con un deterioro de las PFR en el 45-55% de los pacientes[248 282]. De estos un 16% desarrollará enfermedad restrictiva grave (%FVC < 55)[248]. La EPI actualmente es la principal causa de mortalidad de la ES[255], provocando un 19% de los fallecimientos debidos a la enfermedad[256]. A pesar de éstos datos, el pronóstico de EPI asociada a esclerosis sistémica es mejor que el de EPI idiopática[282]. Diversos trabajos han descrito una serie de factores de riesgo de presentar EPI en ES como es la presencia de raza asiática o negra, sexo masculino, afección cardíaca o la presencia de EScd inicial[283-285]. También se ha asociado EPI a la presencia de algunos autoAC específicos como ATA-I o el anti-Th/To[11]. Sin embargo, el principal factor pronóstico de desarrollar una EPI grave está basado en la alteración de las PFR (FVC o DLCO < 70%) y de la Tomografía axial computerizada de alta resolución pulmonar (TACAR) (extensión > 20% de cambios de EPI con predominio de vidrio deslustrado) o el deterioro rápidamente progresivo de la función pulmonar (definido como un descenso de 10% del porcentaje esperado de FVC o 15% del porcentaje esperado de DLCO en los 12 meses previos)[284 286]. Dado el elevado riesgo de insuficiencia respiratoria de este grupo de enfermos, estos son tributarios a realizar tratamiento específico[286]. La presencia de ACA o la ausencia de lesiones en TACAR en el momento del diagnóstico se han relacionado con un riesgo menor de presentar EPI grave (%FVC<55)[287 288].

Los pacientes con EPI y ES pueden estar asintomáticos o presentar síntomas de neumopatía intersticial, como tos seca, disnea o debilidad. La exploración física evidencia crepitantes basales en la auscultación pulmonar. No son habituales los dedos en palillos de tambor[281].

Las alteraciones etiopatogénicas de la EPI asociada a ES no son del todo bien conocidas, aunque se cree que se basa fundamentalmente en la combinación de factores inflamatorios y lesiones fibróticas como consecuencia de la interacción patológica entre la CE y células mononucleares[289]. El patrón histológico más prevalente es el de neumonía intersticial no específica (NINE) en el 76% de los casos, seguido por la presencia de patrón histológico de neumopatía intersticial usual (NIU) en el 11% de los pacientes[290]. Con mucho menos frecuente se puede observar la presencia de daño alveolar difuso (DAD) o neumonía organizada (NO)[290 291]. Existe

una elevada correlación histológica con los hallazgos por TACAR y los patrones histológicos predominantes no se relacionan con el pronóstico de la EPI-ES[290] por lo que no se recomienda biopsiar a los pacientes afectados de manera rutinaria excepto en casos de discrepancia entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos en TACAR[281]. Algunos autores defienden que la presencia de un porcentaje superior a 5% de eosinófilos en el lavado broncoalveolar (LBA) se relaciona con un peor pronóstico de la enfermedad intersticial pulmonar[290]. En cambio, para la mayoría de autores el resultado del LBA no influye en el pronóstico o la respuesta al tratamiento[281 292 293].

El impacto de la EPI en la enfermedad es muy importante, por lo que la detección de esta complicación tiene que ser precoz. Es recomendable realizar una TACAR pulmonar a todos los pacientes con ES al diagnóstico dado la elevada sensibilidad (90-100%) de esta técnica para detectar y monitorizar la EPI[282 288]. Algunos autores proponen la repetición de TACAR a los 2 y a los 5 años después del diagnóstico[281]. La espirometría completa con DLCO es fundamental para la evaluación de la severidad de la enfermedad y es la mejor herramienta diagnóstica para monitorizar tanto la afección intersticial como el tratamiento pautado[294]. Los estudios con pacientes con ES nos muestran que las cifras de DLCO se encuentran alteradas en el 70% de las EScd[295].

La esperanza de vida de la EPI-ES a 5 años está alrededor del 85%[282]. En un trabajo de pacientes con EScd y EPI los pacientes presentaron una esperanza de vida solamente del 38% a 9 años, presentando insuficiencia respiratoria crónica el 16% de ellos[248]. Un reciente metaanálisis ha comunicado mejores tasas de supervivencia en los pacientes con EPI[296]. Por último, algunos autores han asociado la presencia de EPI en la ES a la presencia de neoplasias pulmonares, sin embargo esta asociación aún es controvertida[297 298].

Afección gastrointestinal

El compromiso gastrointestinal probablemente sea la segunda afección orgánica en frecuencia en la enfermedad[299], afectando a todos los subtipos de ES y siendo causa de mortalidad en el 3% de los pacientes[256]. Se puede presentar como una alteración vascular, fibrótica o inflamatoria de la enfermedad. Sjögren y colaboradores

propusieron una clasificación en grados [300]: 0 (daño vascular), 1 (daño neurogénico), 2 (daño miogénico, con la sustitución de la CML por colágeno). La afección gastrointestinal se puede dar en cualquier parte del aparato digestivo afectando las funciones de este como la motilidad, digestión, absorción y excreción. Las manifestaciones pueden ser dolor, disfagia, diarrea y vómitos, constipación, incontinencia fecal, pérdida de peso o anemia[301].

La afección más habitual es la del tracto digestivo superior. La afección esofágica se da en el 70-90% de los pacientes con ES[299 302 303]. El compromiso esofágico en la esclerodermia no es siempre sintomático, pero sí es importante ya que la alteración grave de la motilidad esofágica se correlaciona en algunos trabajos con la presencia de EPI[304]. Típicamente se manifiesta con una disminución de presión del esfínter esofágico inferior y una alteración de la motilidad de los 2/3 inferiores del esófago que traduce una pérdida de ondas peristálticas[305]. Los pacientes con ES y una aperistalsis completa tienen una elevada mortalidad[306]. Otra consecuencia de la alteración esofágica es la presencia de reflujo gastro-esofágico que implica un riesgo elevado (aunque infrecuente) de esófago de Barrett en éstos pacientes[305 307], pudiendo derivar a adenocarcinoma esofágico [308].

Los enfermos con ES también pueden manifestar retraso del vaciamiento gástrico sobre todo a alimentos sólidos y de manera predominante en aquellos enfermos con importante afección esofágica[309-311]. Algunos pacientes pueden manifestar hemorragia digestiva o anemia ferropénica por la presencia de ectasias vasculares del antro gástrico (GAVE), también conocido con el término más coloquial de estómago “en sandía” [312 313].

La ES también puede afectar a intestino delgado produciendo grave malnutrición debida a la malabsorción consecuencia de alteración de la motilidad que favorece el sobrecrecimiento bacteriano[314 315], o al intestino grueso con constipación o sangrado digestivo bajo como consecuencia pro ejemplo de telangiectasias colónicas[301]. La incontinencia fecal afecta al 38% de los pacientes, estando causada por la sustitución del esfínter anal interno por colágeno[316]. Éstos depósitos pueden objetivarse por ecografía anal[317].

Dentro de la afección digestiva de la ES podemos considerar la prevalencia aumentada de cirrosis biliar primaria (CBP), presente entre el 2 y 18% de los pacientes y

predominantemente en enfermos con EScl o con autoAC ACA, y asociándose a la presencia de calcinosis o telangiectásias[318-322].

Afección renal

No es infrecuente la presencia de lesiones histológicas renales en pacientes con ES (del 10 al 55% de los enfermos), aunque los pacientes estén asintomáticos. En caso de ausencia de síntomas, los cambios no suelen ser progresivos[323-325]. El filtrado glomerular se correlaciona con las manifestaciones vasculares y el pronóstico de la ES[326-328]. El riñón se puede afectar de varias formas dentro de la ES. Hasta uno de cada 4 pacientes con ES presenta proteinuria[329]. Se han descrito casos de nefropatía membranosa hasta en el 20% de pacientes tratados con D-penicilamina, con una mortalidad del 40%[330], así como casos de glomerulonefritis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) específicos para la mieloperoxidasa (MPO) con una prevalencia desconocida. Estos casos de glomerulonefritis están asociados a insuficiencia renal progresiva, proteinuria y en ocasiones a hemorragia alveolar pulmonar[331-333]. Este tipo de glomerulonefritis parece mostrar apetencia por la EScl de largo tiempo de evolución.

Sin duda la afección renal más relevante es la crisis renal esclerodérmica (CRE). La prevalencia de la CRE ha disminuido hasta situarse actualmente en aproximadamente el 5% y 2% de la EScl y EScl respectivamente[194]. La CRE había sido la principal causa de mortalidad de la enfermedad[255] aunque actualmente solamente justifica aproximadamente el 4% de las muertes[256]. La CRE suele aparecer en los primeros años de la ES y puede ser la clínica que lleva al diagnóstico de la esclerodermia en uno de cada cuatro casos[334-336]. Generalmente se manifiesta con hipertensión arterial grave y rápidamente progresiva acompañada de fracaso renal agudo y oliguria. Puede aparecer anemia, microangiopatía trombótica, insuficiencia cardíaca congestiva, retinopatía o encefalopatía hipertensiva[323]. En un 10% de los casos la CRE es normotensiva y parece asociarse al uso previo de antagonistas del calcio o inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA)[323 337]. Histopatológicamente la CRE es una vasculopatía obliterativa de las arteriolas renales que llevan a una isquemia del glomérulo[324]. Se han definido una serie de factores de riesgo de sufrir CRE en la ES como la presencia de anti-RNAPol III, la presencia de fricciones tendinosas, la EScl

con afección cutánea rápidamente progresiva o la exposición previa a corticoides[334 335 338-342]. Por otro lado, los pacientes con ACA parecen estar protegidos de la CRE[338].

Afección cardíaca

La afección cardíaca de la ES sigue siendo una de las complicaciones más graves de la enfermedad con una tasa de mortalidad a 5 años próxima al 70%[195 343] y siendo la causa del 14% de las muertes de los pacientes[256]. Se estima una prevalencia de ésta complicación del 10%[344] aunque estudios post mórtem muestran afección cardíaca en más de la mitad de pacientes con ES[345] lo que indica que probablemente es una complicación infraestimada. Aunque se pueden afectar todos los tipos de ES, se estima una incidencia del 7% en la EScl y del 21% en la EScd[346]. Los pacientes con ATA-I o afección cutánea progresiva presentan un riesgo mayor de afectación cardíaca[347].

La afección cardíaca primaria en puede afectar miocardio, pericardio, el sistema de conducción, endocardio y válvulas cardíacas. Éstas afectaciones pueden manifestarse como isquemia e inflamación miocárdica, hipertrofia miocárdica, derrame pericardico, arritmias o insuficiencia valvular, produciendo insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica. La presencia de derrame pericárdico se suele asociar a otras complicaciones de la enfermedad como la HAP o la CRE, siendo además un factor predictor de fracaso renal[334]. Además, los pacientes con ES presentan mayor frecuencia de vasoespasmo coronario que la población sana[348 349]. Sin embargo la presencia de enfermedad coronaria arterioesclerótica en la ES respecto la población general sigue siendo controvertida. Algunos autores encuentran hallazgos histopatológicos a favor[349 350], mientras que otros trabajos muestran una menor incidencia de hallazgos patológicos coronarios[330]. Un metaanálisis reciente de estudios observacionales parece demostrar un aumento de estos eventos en la ES, existiendo sin embargo cierta heterogeneidad entre los estudios analizados[351].

Los hallazgos histopatológicos típicos de la afección cardíaca de la ES incluye compromiso del miocardio con fibrosis en placas sin afección de epicardio pero con presencia de hipertrofia de la capa íntima arteriolar de las arterias intramurales coronarias[352].

Afección muscular

La presencia de debilidad muscular se ha descrito hasta en el 53%[\[353\]](#) de los pacientes con ES, mientras que la presencia de miopatía inflamatoria se considera que afecta alrededor del 17% de los pacientes[\[354\]](#). Clínicamente se manifiesta como una debilidad de musculatura proximal de extremidades indistinguible de la presentada en polimiositis o dermatomiositis, con debilidad de los músculos extensores cervicales en algunos pacientes[\[355\]](#).

Los hallazgos histológicos de los pacientes con ES y miopatía inflamatoria son muy heterogéneos y incluyen fenómenos de necrosis, fibrosis, anomalías vasculares e inflamación. El aumento de depósito de colágeno se objetiva en el perimisio, epimisio[\[353\]](#) y endomisio[\[356\]](#). También se observan cambios en los vasos musculares en forma de aumento de grosor de la pared vascular, hipertrofia de la lamina íntima y pérdida de densidad capilar[\[353 356-358\]](#). Los infiltrados inflamatorios a nivel muscular están presentes hasta en el 63% de los pacientes y afectan a perimisio y endomisio[\[359\]](#) con predominio de infiltrado de LT CD8+ en el perimisio[\[360\]](#) y con infiltrados de LT CD4+ y LT CD8+, además de LB a nivel perivascular[\[359\]](#). Sin embargo no siempre se objetiva esta afección inflamatoria. Alguna pequeña serie de pacientes con ES y miopatía inflamatoria que no muestra infiltración inflamatoria en la biopsia muscular[\[357\]](#). El HLA de clase I se encuentra repetido en aproximadamente 65% de los pacientes con clínica de miopatía[\[359\]](#).

Se considera que los pacientes con ES y miopatía no presentan una peor supervivencia que aquellos enfermos sin[\[361\]](#), pero se ha reportado una mayor frecuencia de afección cardíaca en los enfermos con miopatía (21%) respecto a los que no la presentan (10%)[\[354\]](#), hecho que puede condicionar el pronóstico de los enfermos. Los pacientes con miopatía presentan una prevalencia mayor de contracturas cutáneas, alteraciones de la piel y EPI[\[362\]](#).

La presencia de miopatía inflamatoria en la ES se ha asociado con la presencia de autoAC anti-PM/Scl (presentando en el 58% de los pacientes con ES y cambios de miopatía en la biopsia muscular[\[11\]](#)), o con presencia de autoanticuerpos anti-Ku[\[363\]](#).

Afección osteoarticular

Las artralgiás aparecen muy a menudo en la enfermedad, estando descrita su presencia en el 46-97% de los pacientes[364 365]. La presencia de artritis aparece en un porcentaje (16%) mucho menor [339], pudiendo presentarse de manera oligoarticular o poliarticular. Un trabajo describe la presencia de artritis con erosiones radiográficas en el 18% de los pacientes con ES, cumpliendo criterios clasificatorios de artritis reumatoide únicamente en el 2% de ellos[366]. Se puede observar solapamiento con artritis reumatoide en el 1-5% de los pacientes con ES[367]. El solapamiento con artritis reumatoide suele ser más frecuente en la EScd con presentación en forma de poliartritis erosiva, EPI y presencia de ATA-I[368]. Sin embargo, la presencia de factor reumatoide, asociada a la EScl y la presencia de ACA[369], puede ocurrir en el 30% de ES y no supone un factor de riesgo de presencia de artritis[366]. Otros autoanticuerpos como la presencia de autoAC contra el péptido cíclico citrulinado (ACPA) es rara en la ES y su aparición junto a artritis tiene que hacer sospechar un síndrome de solapamiento con artritis reumatoide[370-372].

La presencia de fricciones tendinosas (TFR), definidas como la crepitación correosa a la palpación de articulaciones[373], se encuentra presente en el 11% de los pacientes europeos con ES[339], asociándose a mayor afección de VDG, muscular, renal y una peor supervivencia[339 340]. Raramente se produce la ruptura del tendón afecto[374].

También hay que destacar la presencia de otras alteraciones osteoarticulares en los pacientes con ES. Radiológicamente se pueden observar calcificaciones subcutáneas en el 20-30% de los pacientes [366 375 376], con una incidencia a los 5 años del 14%[377]. El 20% de los enfermos con ES presentan acroosteolisis o resorción ósea del penacho distal de las falanges[366 376 378]. Por último, los pacientes con ES pueden presentar cambios electrofisiológicos de síndrome del túnel carpiano[379].

Otras manifestaciones clínicas

La presencia de microstomía en la ES favorece una higiene oral pobre con un aumento de caries[380]. La enfermedad periodontal se ha descrito hasta en el 95% de los pacientes, siendo el hallazgo más frecuente la distensión del ligamento periodontal[381]. La xerostomía es un problema común de la enfermedad,

presentándola hasta un 70% de pacientes[381-383] y frecuentemente sin estar asociada a síndrome de Sjögren (detectado en el 12-21% de los pacientes[367 383 384]). La afección exocrina glandular de la ES se diferencia histológicamente del síndrome de Sjögren por ser más común la fibrosis glandular que afecta conductos y capilares glandulares que los infiltrados linfocíticos observados en el síndrome de Sjögren[367 384 385].

La infiltración fibrótica de la glándula tiroides, con disfunción tiroidal asociada y autoAC contra la glándula puede observarse hasta en el 38% de ES[386], sobretodo en pacientes con EScl y CBP o síndrome de Sjögren asociado[387 388]. El infiltrado linfocitario presente en la tiroiditis de Hashimoto es infrecuente[389].

El compromiso neurológico es raro en la ES, aunque los pacientes pueden presentar neuropatías periféricas y neuralgia del trigémino. También se ha descrito pérdida auditiva neurosensorial como consecuencia de la afección de la microcirculación del oído medio e interno[390-394].

Los pacientes varones con ES pueden presentar disfunción eréctil (DE) en el 12-81% de los casos[395-397] como consecuencia de alteraciones en las arterias peneanas y la infiltración de colágeno del cuerpo peneano[398]. Todos los pacientes pueden presentar trastornos del tracto urinario inferior con presencia de disfunción autonómica, fibrosis y vasculopatía de la vejiga urinaria que provoca síndrome miccional o hematuria a los enfermos afectados[399 400].

1.1.7. Pronóstico

La ES puede presentar múltiples complicaciones en sus diferentes subtipos. Dado la elevada heterogeneidad de la enfermedad su curso es impredecible[401]. Pero la ES presenta una mortalidad elevada[256 344 402 403], siendo las complicaciones de la enfermedad la causa fundamental de muertes de los pacientes[256 296], por lo que aquellos pacientes con complicaciones graves como la HAP o la CRE, la presencia de EPI rápidamente progresiva, la EScl o la afección gastrointestinal grave se han relacionado con un peor pronóstico y mayor mortalidad. Sin embargo estudios recientes parecen demostrar una mejoría del pronóstico de la enfermedad sobretodo en la última década. Esto se deba probablemente a la detección y tratamiento precoz de algunas afecciones. Un trabajo reciente de la cohorte de enfermos con ES del Reino

Unido nos muestra una tasa global de supervivencia a los 5, 10 y 15 años del 94%, 81,7% y 69,2% para la EScl y de 85,5%, 71,6% y 55,1% para la EScd, siendo estas diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes[404]. Así mismo, un reciente metaanálisis confirma la mejoría de la supervivencia de los pacientes además de estimar la ratio de mortalidad estandarizada (SMR) de los enfermos con ES de 3,35 (1,57-7,11) anterior a 1990 y de 2,42 (1,89-3,11) posterior a 1990[296]. En este mismo trabajo se estimó una SMR para la EScd de 4,73 (3,69-6,07) y de 2,04 (1,55-2,68) para la EScl.

Un análisis de mortalidad del grupo EUSTAR[256] determinó una peor supervivencia en el análisis multivariante en aquellos pacientes con ES que presentaban proteinuria, HAP, disnea al ejercicio, un %FVC<80%, disminución de DLCO, edad avanzada en el debut de la enfermedad y puntuación elevada del mRSS.

La afección cardiopulmonar justifica la mayoría de las muertes debidas a ES (73%)[296] siendo por tanto fundamental detectar y tratar estas complicaciones de manera precoz para mejorar el pronóstico de la enfermedad.

1.1.8. Tratamiento

1.1.8.1. Tratamiento de la esclerosis sistémica

La esclerosis sistémica es una enfermedad de base autoinmune de la cual no disponemos de tratamiento curativo. El objetivo de un hipotético tratamiento modulador de la enfermedad sería actuar sobre el mecanismo vascular, inflamatorio-inmunitario y pro-fibrótico de la enfermedad. Se ha propuesto que el trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas podría revertir la fibrosis y producir la remisión de la ES[405-407], sin embargo aún no se dispone de la evidencia suficiente al respecto.

En el momento actual el abordaje de la ES se basa en tratar las complicaciones orgánicas derivadas de la enfermedad con el objetivo de disminuir los síntomas, mejorar la calidad de vida de los enfermos y prolongar su supervivencia. Dado el abanico de manifestaciones que puede presentar la enfermedad que va desde enfermos que presentan compromiso progresivo cutáneo y de otros órganos a otros pacientes presentan un curso de la enfermedad prácticamente silente[408] es fundamental la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo para monitorizar y

detectar las posibles complicaciones[409]. La estratificación de los pacientes según el grado de afección cutánea[10] o por la presencia de algunos autoAC específicos[11] nos ayuda a realizar de mejor manera ésta monitorización. A continuación se detallan los tratamientos con mayor evidencia científica utilizados para tratar las diferentes complicaciones de la enfermedad.

1.1.8.2. Tratamiento de las complicaciones de la Esclerosis Sistémica

Recientemente el grupo EUSTAR ha publicado las recomendaciones para el tratamiento de las complicaciones más frecuentes de la ES[410]. La **tabla 7** recoge éstas recomendaciones

Tabla 7: Recomendaciones EULAR 2009 para el tratamiento de las complicaciones de la Esclerosis Sistémica.

Número	Recomendación	Evidencia
I	Vasculopatía Digital Grave	
	1- Un meta-análisis de antagonistas de los receptores de la endotelina y un meta-análisis de prostanoïdes indica que nifedipino e iloprost reducen la frecuencia y severidad de los ataques del FR-ES. Los antagonista del calcio dihidropiridínicos, usualmente el nifedipino oral, deben ser considerados para el tratamiento de primera línea del FR-ES y el Iloprost intravenoso u otro prostanoïde intravenoso para el tratamiento del FR-ES severo.	A
	2- Dos ECA indican que los prostanoïdes intravenosos (particularmente iloprost) son eficaces para curar las UD-ES. Los prostanoïdes intravenosos se deben de considerar para el tratamiento de UD activas en pacientes con ES.	A
	3- Bosentan no ha confirmado su eficacia en el tratamiento de UD activas. Bosentan ha confirmado eficacia en dos ECA para prevenir las UD en EScd, especialmente en pacientes con múltiples UD. Se pueden considerar el uso de bosentan en pacientes con UD múltiples después de fallo a antagonistas del calcio o terapia prostanoïde	A
II	Hipertensión arterial pulmonar	

	4-	Dos ECA de alta calidad indican que bosentan mejora la capacidad de ejercicio, la CF y algunos parámetros hemodinámicos en la HAP. Bosentan debe ser fuertemente considerado para el tratamiento de la HAP-ES.	A/B
	5-	Dos ECA de alta calidad indican que sitaxsentan mejora la capacidad de ejercicio, la CF y algunos parámetros hemodinámicos en la HAP. Sitaxsentan puede ser considerado para tratar la HAP-ES.	A/B
	6-	Un ECA de alta calidad indica que sildenafil mejora la capacidad de ejercicio, CF y algunos parámetros hemodinámicos en HAP. Sildenafil se puede considerar para tratar la HAP-ES.	A/B
	7-	Un ECA de alta calidad indica que epoprostenol intravenoso en infusión continua mejora la capacidad de ejercicio, CF y parámetros hemodinámicos en HAP. La retirada repentina del fármaco puede ser peligrosa para la vida. Epoprostenol debe ser considerado para el tratamiento de la HAP-ES grave.	A
III		Compromiso cutáneo	
	8-	Dos ECA han mostrado que MTX mejora la afección cutánea en la EScd inicial. Otros efectos beneficiosos en otros órganos no se han observado. MTX debe ser considerado para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de la EScd inicial.	A
IV		Enfermedad pulmonar intersticial	
	9-	Tras el resultado de 2 ECA y a pesar de su conocida toxicidad, CFM debe ser considerada para el tratamiento de la EPI-ES.	A
V		CRE	
	10-	A pesar de la ausencia de ECA, los expertos consideran que los IECA tiene que usarse en el tratamiento de la CRE.	C
	11-	Cuatro estudios retrospectivos sugieren que los esteroides están asociados con un riesgo elevado de CRE. Hay que controlar de manera estricta la presión arterial y la función renal en pacientes con corticoterapia.	C
VI		Compromiso gastrointestinal	
	12-	A pesar de la ausencia de ECA específicos en la ES, el	

comité de expertos considera que los IBP deben usarse para la prevención de el RGE asociado a la ES, úlceras esofágicas y estenosis esofágicas.	B
13- A pesar de la ausencia de ECA específicos, el comité de expertos considera que el uso de fármacos proquinéticos debe usarse para el manejo de las alteraciones de la motilidad sintomáticas (disfagia, dispepsia, pseudo-obstrucción, etc.).	C
14- A pesar de la ausencia de ECA específicos, el comité de expertos cree que cuando la malabsorción está causada por el sobrecrecimiento bacteriano, el uso de antibióticos rotatorio puede ser útil.	D

ECA: ensayo clínico aleatorizado; CF: Clase funcional de la NYHA; MTX: metotrexato; CFM: ciclofosfamida; IECA: inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina; IBP: inhibidores de la bomba de protones; RGE: reflujo gastroesofágico.

Vasculopatía Digital Grave

Para el tratamiento de la vasculopatía digital algunos autores utilizan de manera coadyuvante estatinas, antioxidantes como la n-acetilcisteína, nitratos tópicos o antiagregación o anticoagulación temporal en el caso de la presencia de IDS. También se puede considerar la simpatectomía digital en los casos más refractarios[411].

Hipertensión Arterial Pulmonar

Actualmente sitaxsentan no se encuentra disponible en el mercado para el tratamiento de la HAP por casos graves de hepatotoxicidad. En la actualidad disponemos de otros antagonistas de los ETRA (ambrisentan), ETRA y ETRB (macitentan) y de nuevos inhibidores de la fosfodiesterasa (vardenafilo, tadalafilo) para el tratamiento de la HAP-ES. Estos fármacos se discuten en el apartado 1.3.

Compromiso cutáneo

Para el tratamiento de la EScd con afección cutánea extensa no existen ECA comparando ciclofosfamida (CFM) versus placebo que tengan como objetivo principal el tratamiento de la esclerosis cutánea, pero en el análisis *post hoc* del Scleroderma Lung Study-1[412], los pacientes con EScd que recibieron CFM oral presentaron diferencias significativas en el mRSS a los 12 meses de tratamiento, aunque estas diferencias desaparecieron a los 24 meses[413]. También hay casos publicados de

buena respuesta a micofenolato de mofetilo (MMF)[[414](#)], imatinib[[415](#)], tocilizumab[[416](#) [417](#)] y rituximab[[418](#) [419](#)].

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Respecto la EPI-ES algunos autores defienden el uso concomitante de corticoides a dosis < 30 mg de prednisona o equivalente[[243](#)]. El tratamiento con MMF parece mostrar una tendencia a la estabilización de la función pulmonar según el resultado de un reciente meta-análisis[[420](#)]. Sin embargo el tratamiento más prometedor parecer ser rituximab que en casos refractarios parece mejorar la función pulmonar de los enfermos con EPI-ES[[419](#)].

Tratamiento de otras afecciones

El tratamiento de otras manifestaciones gastrointestinales como la GAVE, es la fulguración mediante endoscopia con argón, aunque el uso de CFM asociado a corticoterapia ha demostrado utilidad en algún paciente[[421](#)], aunque en casos graves se requieren tratamientos invasivos[[422](#)].

La afección músculo-esquelética no está recogida en las recomendaciones de tratamiento de la enfermedad del grupo EULAR. El manejo de la artritis es similar al de otras artropatías inflamatorias como la artritis reumatoide, con el uso de metotrexato u otros fármacos antirreumáticos moduladores de la enfermedad asociado al uso de corticoides a dosis bajas[[423](#)]. En casos refractarios los tratamientos biológicos anti-TNF pueden ser de utilidad, aunque hay que ser cauteloso con su uso ya que han demostrado poder exacerbar la EPI-ES[[424](#)]. El uso de otros tratamientos como rituximab o tocilizumab puede ser útil para tratar artritis refractarias[[425](#)].

El tratamiento de la miopatía inflamatoria es similar al tratamiento de las miopatías inflamatorias idiopáticas, con uso de corticoides a dosis elevadas y tratamiento inmunosupresor o inmunoglobulinas intravenosas en casos refractarios[[426](#)].

No hay que olvidar que la terapia ocupacional y la rehabilitación también tienen un papel importante dentro de la enfermedad sobretodo en pacientes con microstomía importante o EScd con retracciones de las extremidades. Ejercicios de apertura bucal, de movilización de articulaciones o baños de parafina han demostrado mejorar la clínica de los pacientes[[427-429](#)].

1.2. Hipertensión pulmonar

1.2.1. Generalidades

La hipertensión pulmonar (HP) se define clínicamente como un grupo de enfermedades caracterizadas por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce a insuficiencia ventricular derecha y muerte precoz[430]. Actualmente no se disponen datos epidemiológicos comparativos entre los diferentes grupos de HP. En un trabajo realizado en un gabinete de ecocardiografía que determinó la presencia de HP en pacientes con presión estimada sistólica de la arteria pulmonar por ecocardiografía (sPAP) >40mmHg[431] se determinó la presencia de HP en el 9,1% de la población analizada. De éstos casos el 68% se determinó que era HP secundaria a cardiopatía izquierda, el 9% a insuficiencia respiratoria, el 2,7% de los casos a HAP, el 2% a enfermedad trombo-embólica crónica y no se pudo determinar la etiología en el 15% de los casos. Con éstos datos se estableció una prevalencia de la HP y de la HAP de 326 y 15 casos por cada 100.000 habitantes respectivamente[431]. Pese a que el grupo de HAP es pequeño en el global de HP, dentro de la ES la causa más frecuente de HP es la HAP[259]. La HP puede cursar asintomática durante un periodo de tiempo. El síntoma inicial es la disnea de esfuerzo progresiva. Cuando la disfunción del ventrículo derecho (VD) progresa puede aparecer angina o síncope[432].

1.2.2. Diagnóstico

Globalmente el diagnóstico de HP es un proceso por el que a partir de la sospecha clínica se requiere confirmación diagnóstica, siendo fundamental identificar los diferentes grupos clínicos dentro de la enfermedad[433]. El diagnóstico de HP se basa en el estudio hemodinámico mediante CCD. Se establece un diagnóstico de HP en aquellos pacientes con una PAPm \geq 25 mmHg en reposo medida durante el CCD. El algoritmo diagnóstico de la HP se resume en la **figura 4**.

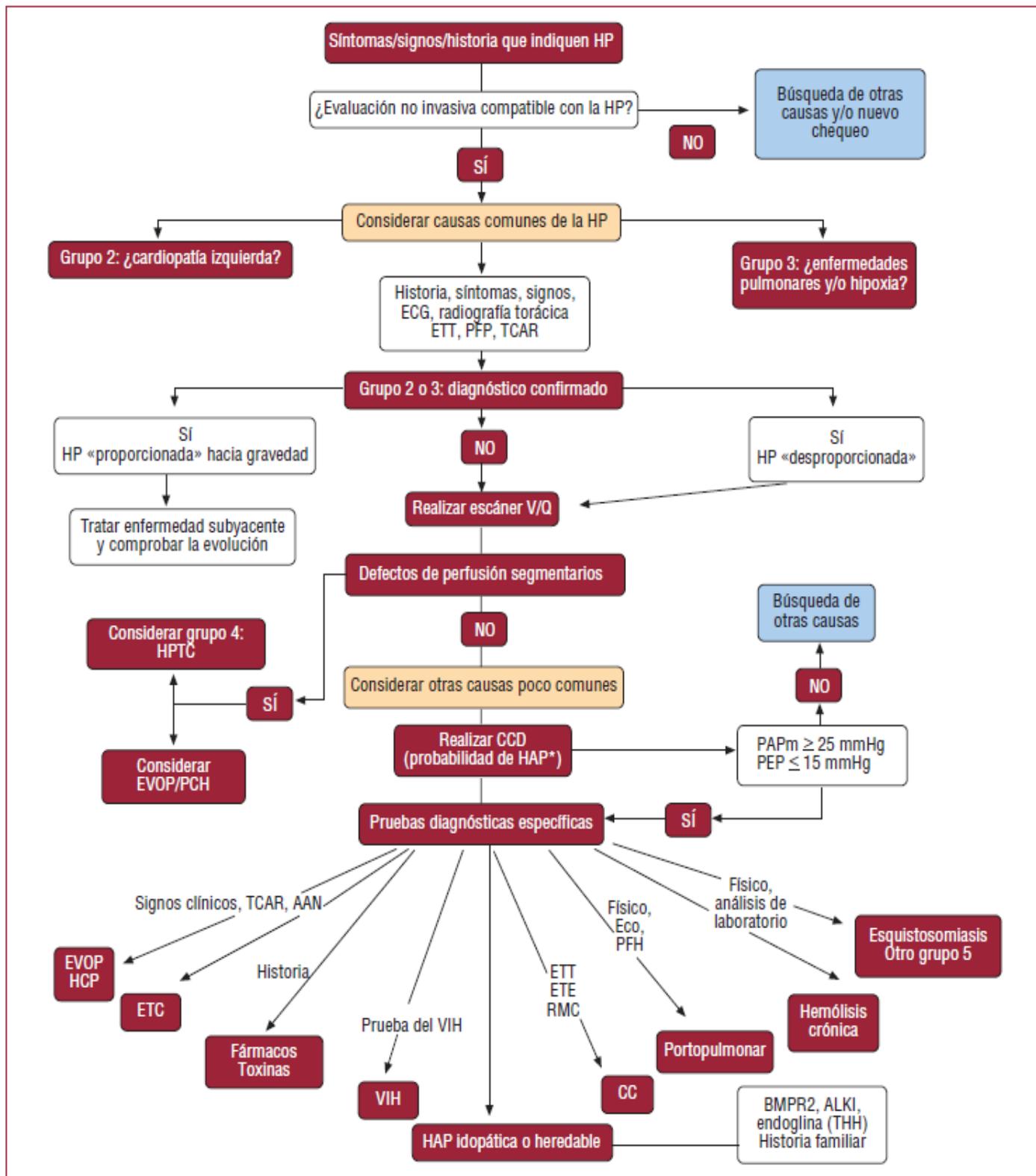


Figura 4: Algoritmo diagnóstico de la HP [432]. ANA: anticuerpos antinucleares; CCD: cateterismo cardiaco derecho; ECO: ecocardiografía transtorácica; ETE: ecocardiograma transesofágico; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; PAP: presión pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; PFP: prueba de función pulmonar; RM: resonancia magnética; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; V/Q: ventilación/perfusión; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

1.2.3. Etiopatogenia

La etiopatogenia de la HP es muy compleja y en ella participan múltiples factores bioquímicos y celulares siendo la consecuencia final del proceso la remodelación de la pared de las arteriolas y arterias de pequeño tamaño pulmonares causada por la vasoconstricción, proliferación celular, trombosis in situ y factores inmunitarios[434]. El papel del endotelio vascular y de la CE en la patogenia es fundamental, dado que estimula de manera activa en la vasoconstricción y proliferación celular[432].

Los hallazgos histológicos en la HP varían según el subgrupo analizado[435]. Los pacientes con HAP suelen presentar cambios de arteriopatía plexogénica pulmonar (hipertrofia y proliferación de la capa media, fibrosis laminar concéntrica de la íntima, lesiones plexiformes y lesiones inflamatorias). La enfermedad veno-oclusiva pulmonar alterna lesiones focales con áreas sanas, pudiendo haber hemosiderosis asociada y fibrosis obliterante de vénulas y venas. La HAP del recién nacido muestra hipertrofia e hiperplasia de fibras musculares lisas de la capa media arterial, fibrosis obliterante y aumento de la ECM. La vasculopatía congestiva pulmonar se caracteriza hipertrofia de la capa media y adventicia de las arterias pulmonares con edema intersticial y arterialización de venas y vénulas. La vasculopatía hipóxica pulmonar muestra hipertrofia muscular de las arteriolas y capa media de las arterias con aumento de las CML en las vénulas en fases avanzadas. Y una de las características de la arteriopatía pulmonar tromboembólica es la presencia de obstrucción vascular por bandas fibróticas[435].

En los últimos años se ha avanzado mucho en la base genética de la HAP, con hallazgos significativos en la asociación de presencia de HAP y alteraciones en el gen del receptor de tipo II de la proteína morfogenética ósea (BMP2), el gen de la *activin receptor like kinase 1* (ALK1) y genes de la serotonina (endoglin asociada a la telangiectasia hemorrágica familiar y el gen transportador de la serotonina) [436].

1.2.4. Clasificación

La Clasificación de los tipos de HP se ha revisado recientemente en el V Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar celebrado en Niza[433]. La **tabla 8** recoge ésta actualización.

Tabla 8: Clasificación de la hipertensión pulmonar según el V Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar

Grupos	
1-	Hipertensión arterial pulmonar
1.1.	HAP idiopática
1.2.	HAP heredable
1.2.1-	BMPR2
1.2.2-	ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.2.3-	Desconocida
1.3.	Inducida a por drogas y fármacos
1.4.	Asociada a
1.4.1-	Enfermedades del tejido conectivo
1.4.2-	Infección por HIV
1.4.3-	Hipertensión portal
1.4.4-	Cardiopatías congénitas
1.4.5-	Esquistosomiasis
1'-	Enfermedad pulmonar veno-oclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
1''-	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
2-	Hipertensión pulmonar por fallo cardiaco izquierdo
2.1-	Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
2.2-	Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo
2.3-	Enfermedad valvular
2.4-	obstrucción de flujo sanguíneo congénita/adquirida y cardiomiopatías congénitas
3-	Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares o hipoxia
3.1-	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.2-	Enfermedad intersticial pulmonar
3.3-	Otras patologías pulmonares con patrón mixto restrictivo/obstrutivo

-
- 3.4- Trastorno respiratorio del sueño
 - 3.5- Trastornos de hipoventilación alveolar
 - 3.6- Exposición crónica a grandes altitudes
 - 3.7- Anomalías del desarrollo
 - 4- Enfermedad pulmonar tromboembólica
 - 5- Hipertensión pulmonar por mecanismos multifactoriales o poco claros
 - 5.1- Trastornos hemáticos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía, anemia hemolítica crónica
 - 5.2- Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langherhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
 - 5.3- Trastornos metabólicos: enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos, enfermedad del almacenamiento del glucógeno
 - 5.4- Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica con diálisis, hipertensión pulmonar segmentaria.

BMPR: receptor tipo II de la proteína morfogenética de hueso; CAV-1: caveolin-1; ENG: endoglin; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; HAP: hipertensión arterial pulmonar.

La HAP es la causa más habitual de HP en la ES. Un trabajo reciente realizado con CCD en enfermos con ES[254] demostró una frecuencia de HAP del 19%, de HP del grupo 2 del 6% y de HP del grupo 3 del 6%. En el registro español de HAP[437] la HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo es la segunda causa de HAP con el 15% de los casos (presentando el 61% de los pacientes ES), únicamente por detrás de la HAP idiopática (30%) y por delante de la HAP asociada a cardiopatía congénita (10%). En este registro se estima una prevalencia de 10,6 casos por millón de habitantes y una incidencia de 2 casos por millón de habitantes y año en la población general española. El diagnóstico de HAP, la causa más frecuente de HP en la ES, se establece en aquellos pacientes con una PAPm \geq 25mmHg en reposo medida durante el CCD junto una PCP \leq 15mmHg (sin elevación de presión capilar pulmonar) y un aumento de la RVP $>$ 3 unidades Wood y sin presencia de EPI que justifique HP del grupo 3[260].

1.2.5. Pronóstico

Los factores pronósticos más conocidos en la HP se basan fundamentalmente en cohortes de pacientes de HAP[438]. La valoración clínica, hemodinámica y ecocardiográfica inicial tienen un papel fundamental, considerándose factores de mal pronóstico la evidencia clínica de insuficiencia cardíaca, una velocidad rápida de

evolución de síntomas, la presencia de síncope, presentar una clase funcional (FC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de IV, una distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos (TM6M) < 300 metros, un consumo de pico de oxígeno < 12 ml/min/kg en la prueba de ejercicio cardiopulmonar, presentar concentraciones plasmáticas elevadas de BNP o NT-proBNP, presencia de derrame pericárdico por ecocardiografía, una distancia de excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE) < 15mm o la presencia en el CCD de una presión de aurícula derecha > 15mmHg o un IC < 2 l/min/m²[432]. Recientemente, basándose en los diferentes registros de HAP, algunos registros han creado diferentes ecuaciones basadas en sus datos para determinar la probabilidad de supervivencia en la HAP[439]. La supervivencia de los pacientes con HAP sin tratamiento específico desde el diagnóstico es inferior a los 3 años[440].

1.2.6. Tratamiento

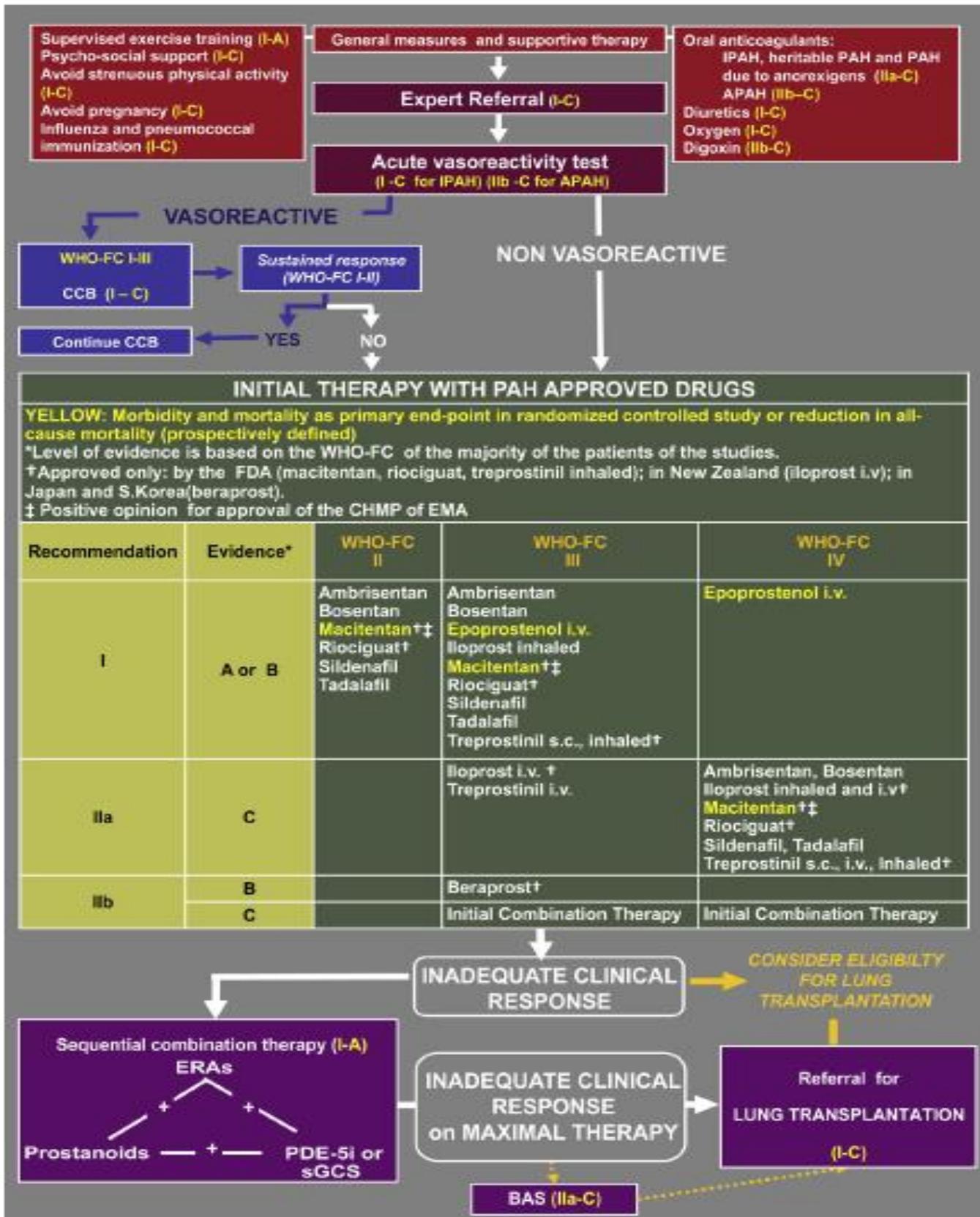
El tratamiento de la HP es personalizado y se basa en el grupo de HP y la presencia de ciertos factores pronósticos clínicos y hemodinámicos. El tratamiento de la HP puede dividirse en el tratamiento de la HAP y el tratamiento de las HP no HAP.

Tratamiento de la HAP[441]

El tratamiento de la HAP comprende unas medidas generales iniciales y de soporte, terapia farmacológica específica y medidas intervencionistas o quirúrgicas en los casos de mayor gravedad. Los pacientes con HAP tienen que evitar la actividad física excesiva pero se pueden beneficiar de medidas de rehabilitación y de programas de entrenamiento controlados. También se recomiendan medidas de soporte con anticoagulantes orales, diuréticos, digitálicos y oxigenoterapia cuando su función ventricular derecha lo requiera. En casos de una presión arterial de oxígeno en sangre < 60mmHg se tiene que considerar el uso de oxigenoterapia domiciliaria crónica. Antes de iniciar tratamientos farmacológicos específicos es obligatorio realizar en la sospecha de HAP idiopática un test vasodilatador o de vasorreactividad durante el CCD mediante ON inhalado, pudiendo utilizarse como alternativas epoprostenol intravenoso, adenosina o iloprost inhalado. El objetivo del test de vasorreactividad es determinar si los pacientes con HAP se pueden beneficiar del tratamiento con altas

dosis de bloqueadores de canales del calcio. Excepto los pacientes con HAP idiopática o HAP secundaria a anorexígenos, el resto de los pacientes no suelen responder al test vasodilatador, sin embargo un trabajo reciente de pacientes con HAP asociada al tejido conectivo mostraron una respuesta positiva al test en el 29,2% de los enfermos[442]. En los casos que no haya respuesta o el test sea negativo se iniciará tratamiento específico con fármacos para la HAP. El algoritmo terapéutico para uso de fármacos específicos para la HAP se recoge en la **figura 5**.

Figura 5: algoritmo terapéutico para el tratamiento de la HAP



WHO-FC: clase funcional de la OMS; CCB: bloqueadores de los canales del calcio; ERA: antagonistas de los receptores de la endotelina; PDE-5i: inhibidores de la 5 fosfodiesterasa; sGCS: estimuladores de la guanilato ciclasa solubles; BAS: septotomía de balón auricular.

Se recomienda tratar la HAP con fármacos específicos para la HAP a partir de la presencia de síntomas clínicos (FC II o superior de la OMS). En pacientes con FC II-III varios fármacos antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE) han demostrado efectividad. Ambrisentan (AMB), un antagonista del ETRA, ha demostrado eficacia para el tratamiento de síntomas y mejorar la capacidad de ejercicio y de parámetros hemodinámicos en pacientes con HAP idiopática, asociada a enfermedades del tejido conectivo y a la HAP asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[443]. Bosentan (BOS) antagonista de ETRA y ETRB, ha demostrado mejorar parámetros clínicos hemodinámicos y ecocardiográficos de pacientes con HAP idiopática, asociada a enfermedades del tejido conectivo y al síndrome de Eisenmenger's[444-447]. Recientemente macitentan (MAC) otro ARE antagonista de ETRA y ETRB ha demostrado disminuir la mortalidad y morbilidad de pacientes con HAP sin presentar los pacientes tantos efectos adversos como con BOS[448].

Riociguat, estimulador de la guanilato ciclasa soluble, tiene la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para tratar la enfermedad pulmonar tromboembólica y la HAP[449]. La combinación de riociguat con otros fármacos que actúan en la vía del ON (como los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, IPDE-5) está contraindicada por la posible presencia de hipotensión u otros efectos adversos graves. Sildenafil y tadalafilo, fármacos IPDE-5, han demostrado mejorar los parámetros clínicos, hemodinámicos y aumentar el tiempo a deterioro de enfermos con HAP[450 451] y tienen la aprobación de la FDA y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de HAP. Vardenafilo, otro IPDE-5 que ha demostrado eficacia en un ensayo con 406 pacientes con HAP[452] pero de momento no está aprobado.

Diferentes análogos de los prostanoideos han demostrado utilidad para el tratamiento de la HAP. Epoprostenol (EPO) además de demostrar eficacia en la mejora de capacidad de ejercicio y parámetros hemodinámicos en la HAP idiopática y asociada a ES, ha demostrado disminuir la mortalidad en un ECA[453-455]. Su principal inconveniente es su formulación con una vida media muy corta (3 a 5 minutos) que necesita su administración de manera continuada mediante un catéter tunelizado. Iloprost (ILO), otro análogo de las prostaciclina con presentaciones inhalada e intravenosa parece efectiva en pequeñas series de pacientes con HAP o enfermedad pulmonar tromboembólica crónica [456]. Treprostinil en también demostró en

pequeños ECA eficacia para el tratamiento de la HAP[[457](#) [458](#)], presentando la autorización por la FDA y EMA de su forma intravenosa para el tratamiento de la HAP, y la forma de presentación subcutánea aprobada por la FDA para el tratamiento de la HAP. Beraprost es un análogo de las prostaciclinas químicamente estable por vía oral que ha demostrado la mejoría de la capacidad de ejercicio durante un corto plazo de tiempo, sin mejoría de parámetros hemodinámicos en un ECA en pacientes con HAP[[459](#)]. A pesar de los resultados de este trabajo, beraprost tiene indicación para el tratamiento de la HAP en Corea del Sur y Japón.

En caso de fallo de monoterapia con uno de éstos fármacos, se recomienda utilizar terapia combinada secuencial con un fármaco de cada familia (ARE, IPDE-5 o análogos de las prostaciclinas)[[441](#)]. Un reciente meta-análisis ha mostrado superioridad de la terapia combinada para la mejoría de parámetros hemodinámicos y evitar el deterioro clínico. Sin embargo la reducción de mortalidad no fue diferente en los grupos con monoterapia en comparativa con grupos de terapia combinada[[460](#)].

Las opciones quirúrgicas se deben reservar en aquellos pacientes con persistencia de FC con mal pronóstico a pesar del tratamiento (FC III o IV). La septotomía atrial ha demostrado mejorar la oxigenación arterial y aumentar la precarga del ventrículo izquierdo[[461](#)], mientras que el trasplante pulmonar en la HAP presenta una supervivencia a los 5 y 10 años del 75% y 66% respectivamente[[462-464](#)].

Tratamiento de la HP no HAP[[465](#)].

- HP del grupo 2: la HP asociada a cardiopatía izquierda es la causa más frecuente de HP. El tratamiento recomendado en estos casos es la propia cardiopatía, considerando a algunos pacientes con insuficiencia cardiaca terminal para trasplante cardiaco o cardio-pulmonar. No se recomienda el uso de terapia específica para la HAP.

- HP del grupo 3: se recomienda la optimización del tratamiento específico de la patología pulmonar. No existe evidencia respecto a seguridad y efectividad de la eficacia de los tratamientos específicos de la HAP en la HP asociada a enfermedades crónicas pulmonares, sobre todo en aquellos enfermos con enfermedad pulmonar avanzada.

- HP del grupo 4: en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica se recomienda la anticoagulación oral con un ratio internacional normalizado (INR) entre 2,0 y 3,0. En algunos casos la endarterectomía pulmonar puede ser curativa. En aquellos casos no accesibles quirúrgicamente o con HP persistente a pesar de la endarterectomía puede indicarse el uso de terapia específica farmacológica de la HAP como el uso de ARE, IPDE-5 o riociguat.

1.2.7. Hipertensión arterial pulmonar asociada a Esclerosis Sistémica

A pesar de que los pacientes con ES pueden presentar varias causas de HP[[254](#) [259](#) [466](#)], la HAP es la primera causa de HP en la enfermedad. En un estudio reciente de prevalencia de HP-ES[[466](#)], esta presentó una prevalencia del 3,7% de los pacientes, siendo la prevalencia HP del grupo 3 (1,4%) y de HP del grupo 2 (1,3%) menores. Como se ha mencionado anteriormente, siendo la HAP una complicación rara en la población general en la ES su incidencia y prevalencia están significativamente aumentadas. La HAP-ES presenta un peor pronóstico que la HAP idiopática, con un riesgo 3 veces mayor de mortalidad y una supervivencia del 55% al año de diagnóstico[[467](#)]. El pronóstico de los pacientes ha mejorado desde la aparición de los nuevos tratamientos específicos para la HAP (ARE, IPDE-5, análogos de los prostanoideos) presentando actualmente supervivencias a año, dos años y 3 años del 78%, 58%, y 47% respectivamente[[468](#)]. Sin embargo los pacientes siguen presentando malas tasas de supervivencia en relación a los enfermos con HAP idiopática. Un estudio reciente ha demostrado que a pesar de presentar los pacientes con HAP-ES parámetros hemodinámicos de menor gravedad de manera significativa (como PAPm o RVP menores y mejor gasto cardiaco), los pacientes con esclerodermia y HAP muestran una supervivencia a los 5 años mucho peor (51% vs 87% en pacientes con HAP idiopática; $p < 0,001$) incluso con la existencia de las nuevas terapias farmacológicas[[469](#)], lo que indica la importancia de esta complicación dentro de la enfermedad.

En la ES la detección precoz de la HAP definida por FC menos evolucionadas se ha asociado con una mejor supervivencia de los pacientes. Así los pacientes diagnosticados en FC I/II tienen mejor pronóstico a largo plazo y un riesgo de mortalidad menor que los pacientes diagnosticados en FC III/IV[[468](#)].

Dada la prevalencia e incidencia de la HAP en la enfermedad y la mejor supervivencia de los pacientes diagnosticados asintomáticos o con síntomas leves, la realización de técnicas de cribado para la detección de HAP en la esclerodermia es de suma importancia para mejorar el pronóstico de los enfermos. En un trabajo reciente se demuestra el mejor pronóstico en una cohorte de enfermos con ES a los que se llegó al diagnóstico de HAP tras realizar cribado de la complicación antes de la realización del CCD. Humbert y colaboradores[278] objetivan diferencias estadísticamente significativas en las supervivencias acumuladas al año y a los 8 años del diagnóstico (del 100% y 64% en la cohorte cribada en comparación al 75% y 17% de la cohorte no cribada para la HAP ($p=0,0037$)), con un riesgo 4 veces mayor de mortalidad en la cohorte no cribada[278]. Por lo tanto es primordial la realización de una técnica de cribado anual en todos los pacientes con la enfermedad para la detección tanto de casos prevalentes como incidentes de HAP-ES[470].

El CCD es la herramienta obligatoria diagnóstica de la HAP asociada o no a la ES[260], sin embargo dado el carácter invasivo del CCD no se puede considerar el CCD como técnica de cribado. Las técnicas de cribado tienen que ser fácilmente accesibles y reproducibles, no invasivas y costo-efectivas, con una elevada sensibilidad y especificidad para la detección de la complicación[265]. Actualmente no existe una única técnica validada para el cribado de la HAP-ES. Se han propuesto diferentes técnicas solas o en combinación. El ecocardiograma (ECO) en reposo es el método de cribado de HAP más utilizado y comúnmente aceptado. La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Respiratorio (ESR) recomiendan considerar la ECO como técnica de cribado anual en la ES[471]. Son varios los parámetros ecocardiográficos utilizados, siendo los más comunes la velocidad máxima de reflujo tricuspídeo (VRT) el gradiente transpulmonar (TG) o la presión sistólica estimada por ECO de la arteria pulmonar (PAPs)[472]. El punto de corte más aceptado de PAPs es $> 40\text{mmHg}$ y el punto de corte de pacientes en los que se considera la VRT va de $2,73\text{m/s}$ a $3,16\text{m/s}$ en pacientes sin síntomas de HAP o de $2,5\text{m/s}$ a 3m/s en pacientes con síntomas. Sin embargo la ecocardiografía puede sobreestimar e infraestimar los valores de presión arterial pulmonar sobretodo en los casos de HAP asintomática leve[471]. La combinación de diferentes parámetros de ECO incrementa el valor predictivo de detección de HAP. Así, el uso de PAPs $\geq 35\text{mmHg}$ junto un índice de Tei

(suma de contracción isovolumétrica con relajación isovolumétrica del ventrículo derecho divididos por el tiempo de eyección ventricular derecho) $\geq 0,36$ aumenta la probabilidad de diagnóstico positivo por CCD de HAP del 80 al 90%[\[473\]](#), o el valor de la distancia que recorre el anillo tricuspídeo desde el final de la diástole al final de la sístole o *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* (TAPSE) disminuido puede indicar malfuncionamiento ventricular derecho, siendo una herramienta útil en aquellos casos en los que no se puede determinar la VRT o la PAPs por ECO[\[474\]](#).

Las PFR también pueden ser útiles en el cribado de HAP. Se ha observado la presencia de valores de DLCO disminuidos en pacientes con HAP-ES mucho antes del diagnóstico[\[264\]](#). Valores bajos de DLCO ajustada por el volumen alveolar (DLCO/VA o KCO) también han demostrado ser predictores de HAP-ES[\[274\]](#). Por último un trabajo reciente sobre variables relacionadas con la supervivencia de pacientes pertenecientes a una cohorte que estudia la incidencia de la HAP en la ES (cohorte PHAROS), demostró en el análisis multivariante un mayor riesgo de mortalidad en aquellos enfermos con DLCO<39%[\[475\]](#). Todos estos datos van a favor de la importancia de la DLCO para el cribado y pronóstico de la HAP-ES.

Algunos biomarcadores como el BNP o el más estable NT-proBNP pueden ayudar en el cribado. Valores de NT-proBNP $> 239,4$ pg/ml presentan una sensibilidad y especificidad del 45% y 90% respectivamente para detectar HAP-ES[\[476\]](#). Además, los valores de NT-proBNP se correlacionan de una manera más robusta con parámetros hemodinámicos de la HAP-ES que con otros tipos de HAP (idiopática o asociada a otras conectivopatías diferentes a la ES)[\[477 478\]](#).

Por último, una baja densidad capilar en la CP se ha relacionado con parámetros hemodinámicos de la HAP-ES[\[276 277\]](#).

Probablemente el mejor método de cribado de HAP en la ES sea el uso de ECO con la combinación de alguno de los métodos comentados previamente. Un estudio reciente multi-céntrico de una cohorte americana de elevado riesgo de HAP y una cohorte de pacientes con ES determinó que la combinación de valores de presión sistólica del ventrículo derecho > 50 mmHg junto a valores de %DLCO $< 60\%$ detectan al 94% de los pacientes[\[479\]](#), sin embargo los autores no realizan CCD a los controles por lo que desconocemos el número de falsos negativos. Otros autores proponen predicciones de riesgo a partir de fórmulas basadas en la edad y valores de FVC y DLCO con un valor

predictivo de la HAP-ES del 87%[\[480\]](#), aunque con una especificidad solamente del 74%. Allanore y colaboradores proponen que valores de NT-proBNP por encima del percentil 97 según el grupo de edad y DLCO/VA < 70% son posibles predictores de HAP, sin necesidad de utilizar ECO de manera inicial en el cribado[\[274\]](#).

Thakkar y colaboradores proponen en cambio un algoritmo en 2 pasos, en el que dependiendo de los valores de NT-proBNP y de DLCO/VA está indicado o no realizar la ECO. Con éste algoritmo obtienen una sensibilidad y especificidad superior a la de la propuesta por la ERS/ECS[\[481\]](#).

Recientemente el algoritmo DETECT, basado en la combinación de diversos parámetros clínicos, de PFR, NT-proBNP y ecocardiográficos se consigue una cifra de falsos negativos sólo del 4%[\[254\]](#). La importancia del algoritmo DETECT radica en que es el único trabajo de cribado hasta el momento actual dónde se tiene estudio hemodinámico de todos los pacientes. Se diseñó únicamente incluyendo un grupo de pacientes con ES que cumplieran una serie de características relacionadas con un mayor desarrollo de HAP (evolución de la enfermedad de más de 3 años y DCO<60%) por lo que teóricamente sólo es aplicable a este grupo de enfermos.

En líneas generales no hay diferencias en el tratamiento de la HAP idiopática y en el tratamiento de la HAP-ES. Sin embargo, algunos datos van a favor de una respuesta menor a éstas terapias de los pacientes con ES, sobre todo en aquellos pacientes dónde la respuesta clínica del ECA se basa en el test de la marcha de 6 minutos (TM6M), lo que pone de manifiesto que presenta muchas limitaciones y errores de interpretación en pacientes con ES o otras enfermedades autoinmunes sistémicas dado que pueden presentar otras causas extra-pulmonares que alteren el resultado[\[482\]](#). No existen de la ERS/ECS recomendaciones específicas para el tratamiento de la HAP asociada a la enfermedad. Existen datos en el registro de HAP-ES del Reino Unido que van a favor de una monitorización estricta y la introducción de terapia combinada específica para HAP a la menor progresión sintomática[\[482\]](#).

1.3. Prevención de las complicaciones vasculares en la esclerosis sistémica

1.3.1. Generalidades

Actualmente existe una fuerte evidencia de la importancia del componente vascular en el desarrollo de la enfermedad[483]. La presencia de FR y pérdida de tono vascular es un predictor de desarrollar ES[202], siendo su causa un desequilibrio de sustancias vasoactivas con un aumento de producción de ET-1 y una disminución de producción de ON y prostaciclina[243].

En cuanto a las manifestaciones clínicas son muchas las que se asocian al compromiso vascular:

- 1- La presencia de telangiectasias traduce aberraciones en la estructura de la microcirculación y se asocian a un mayor riesgo de HAP[253].
- 2- La afectación cardíaca es secundaria a la alteración de la microcirculación y es consecuencia de fenómenos vasoespásticos y oclusivos que conllevan a la disfunción cardíaca y a la aparición de arritmias[484].
- 3- La HAP, donde se observan alteraciones estructurales similares a las presentes en la vasculopatía digital, así como un exceso de producción de ET-1 y disminución de síntesis de ON y prostaciclina[485].
- 4- La crisis renal esclerodérmica es otra manifestación de vasculopatía grave en la que se produce una vasculopatía fundamentalmente de las arterias interlobulares y arcuatas que provoca un daño microvascular que conduce a la glomeruloesclerosis[323].

Como se ha descrito anteriormente, las complicaciones microvasculares de los diferentes órganos presentan cambios de remodelado vascular similares. Éste hecho permite hipotetizar que los diferentes tratamientos usados para las complicaciones vasculares de la enfermedad podrían ser útiles entre sí, pudiendo los tratamientos preventivos de algunas de éstas complicaciones ser útiles para otras siendo además el tratamiento de éstas complicaciones modificador del curso de la enfermedad[483]. A continuación se detallan los tratamientos aceptados de las diferentes complicaciones vasculares y su evidencia en el tratamiento y prevención de las diferentes complicaciones vasculares de la enfermedad.

1.3.2. Antagonistas de los canales del calcio

Los antagonistas o bloqueadores de los canales del calcio (BCC) actúan por inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje celulares. Los BCC son una familia de fármacos heterogénea. Sus principales diferencias están expresadas por sus efectos clínicos y sus mecanismos de acción. Se clasifican en BCC dihidropiridinas (con mayor selectividad vascular) y BCC no dihidropiridinas (mayor selectividad miocárdica)[\[486\]](#). La **tabla 9** recoge los diferentes BCC.

Tabla 9: Bloqueadores de los canales del calcio

Dihidropiridínicos	No dihidropiridínicos
Amlodipino	Verapamilo
Felodipino	Diltiazem
Isradipino	Mibefradilo
Lacidipino	
Lecarnidipino	
Nicardipino	
Nifedipino	
Nimodipino	
Nisoldipino	
Nivaldipino	

Los BCC se usan frecuentemente para el tratamiento del FR en la ES, siendo nifedipino el fármaco con más experiencia. Nifedipino bloquea el flujo transmembrana de calcio que es esencial para la contracción de la CML. También presenta efectos anti-oxidantes, anti-apoptóticos y anti-trombóticos[\[487 488\]](#). Un meta-análisis demuestra la eficacia de los BCC para disminuir en un 33% la severidad de los ataques de FR primario así como disminuir el número de ataques de FR entre 2,8 a 5 ataques menos por semana[\[489\]](#), por lo que los BCC presentan un efecto preventivo de FR. Los BCC también han demostrado utilidad en otro meta-análisis para el tratamiento del FR-ES[\[490\]](#). En el tratamiento de las UD, nifedipino también podría tener un efecto beneficioso en la resolución de UD[\[491\]](#) y en la prevención de su aparición cómo se

observó en un pequeño estudio randomizado con 10 pacientes[492]. En relación al uso de los BCC en otras complicaciones de la enfermedad diferentes a FR y UD, un trabajo que estudió factores predictores de HP en pacientes con EScl evidenció un uso menor de BCC en los pacientes que presentaron HP respecto los que no, hecho que podría indicar un efecto protector de los BCC para el desarrollo de HP-ES[264]. Nifedipino ha demostrado mejorar la perfusión miocárdica y el metabolismo cardíaco, produciendo de manera significativa un descenso de zonas con defectos segmentales de perfusión en un trabajo con 18 enfermos con ES[493]. La fracción de eyección del ventrículo derecho e izquierdo mejora tras la administración de nicardipino en pacientes con ES[494]. A favor de este efecto protector de función ventricular están los datos publicados recientemente por la cohorte EUSTAR, dónde los pacientes tratados con BCC presentaban menor riesgo de disfunción del ventrículo izquierdo[495]. Por último, recientemente se ha publicado un trabajo retrospectivo de 410 pacientes con ES < 5 años de evolución en el que los enfermos tratados con BCC tenían un riesgo menor de CRE[496], hecho que va a favor del posible efecto preventivo de los BCC en las complicaciones vasculares de la ES. No hay trabajos publicados hasta el momento actual del posible papel protector de los BCC en la HAP asociada a esclerosis sistémica.

1.3.3. Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina / antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) o los antagonistas receptores de la angiotensina tipo II (ARAII) son fármacos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona a distinto nivel, siendo muy usados para el tratamiento de la hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. La **tabla 10** recoge los diferentes fármacos IECA y ARA II.

Tabla 10: Fármacos IECA y ARAII.

IECA	ARAI
Benazepril	Valsartán
Enalapril	Telmisartán
Captopril	Losartán Irbesartán
Cilazapril	Irbesartán
Fosinopril	Olmesartán
Imidapril	Olmesartán
Lisinopril	
Moexipril	
Perindopril	
Quinapril	
Ramipril	
Espirapril	
Trandolapril	
Zofenopril	

En la ES los IECA se han usado fundamentalmente para el tratamiento de la CRE, siendo el principal tratamiento de esta complicación, y usando preferiblemente IECA de vida media corta[410], en caso de no respuesta se puede añadir al tratamiento fármacos ARAII. La eficacia de los ARAII para el tratamiento de la CRE en monoterapia parece ser menor que la de los IECA según se desprende del estudio de algunos casos[497 498]. Respecto a la prevención de esta complicación vascular (CRE) por parte de éstos fármacos, no existe evidencia en el momento actual de que los IECA o ARAII puedan prevenir la CRE en la ES. De hecho, un estudio retrospectivo demuestra un peor pronóstico en aquellos enfermos con ES que ya estaban en tratamiento con IECA o ARAII en el momento de desarrollar la CRE[342], aunque al no tratarse de un

trabajo epidemiológico sobre el papel protector de los IECA no se puede concluir si pueden presentar un efecto preventivo de la CRE. En otro trabajo prospectivo observacional con 88 pacientes con CRE, 18 pacientes (24%) recibieron terapia con IECA inmediatamente antes de desarrollar la CRE, encontrando en el análisis ajustado que la exposición a IECA se relacionaba con un aumento de riesgo de mortalidad de la CRE (hazard ratio (HR) de 2,42, intervalo de confianza (IC) 95% 1,02-5,75, $p < 0,05$; después de ajustar con presencia de hipertensión arterial HR 2,17, IC95% 0,88-5,33, $p = 0,09$)[\[499\]](#). Dado el tamaño del IC parece establecer cierto grado de incerteza en estos resultados siendo una limitación importante referida por los mismos autores[\[499\]](#), por lo que sería necesario un ensayo prospectivo randomizado y controlado en una extensa cohorte de pacientes para poder sacar conclusiones del posible papel preventivo de los IECA en la CRE. A pesar de estos datos, en caso de aparición de hipertensión arterial en pacientes con ES, los IECA son el tratamiento de elección [\[410\]](#).

Respecto el papel de los IECA en otras complicaciones vasculares de la esclerodermia, no se han observado beneficios de su uso para la prevención o resolución de FR o UD[\[230 500\]](#). Si existe un trabajo randomizado no-enmascarado de 12 semanas de duración en el que losartán demostró mayor efectividad que nifedipino para disminuir las crisis de FR asociadas o no a ES, así como disminuir los marcadores de daño microvascular[\[501\]](#). Tampoco existen trabajos que demuestren un efecto protector beneficioso de los IECA o ARAII en la HAP-ES.

1.3.4. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son un grupo de fármacos usados habitualmente como antidepresivos y en algunos trastornos de la personalidad. Basado en el papel vasoconstrictor que tiene la serotonina, se realizó un ensayo clínico abierto comparando la eficacia de fluoxetina (ISRS) con nifedipino para el tratamiento del FR no asociado y FR-ES[\[502\]](#), demostrando una menor frecuencia y potencia de los ataques de FR en los pacientes tratados con fluoxetina ($p < 0,01$). Los efectos fueron de menor potencia en los pacientes con ES. A pesar del posible papel preventivo y protector microvascular de los ISRS no existen hasta el momento actual

nuevos trabajos al respecto en ninguna de las complicaciones vasculares de la enfermedad.

1.3.5. Estatinas

Las estatinas son un grupo de fármacos inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima implicada en la síntesis de colesterol. Se ha observado que además del efecto hipolipemiante, presentan propiedades antiinflamatorias, aumentan la producción de ON, aumentan la presencia de precursores circulantes de la CE y inhiben la producción de componentes de la ECM y la proliferación de la CML[503 504]. La **tabla 11** recoge a las diferentes estatinas sintetizadas

Tabla 11: estatinas sintetizadas

Estatinas

Atorvastatina.

Cerivastatina.

Fluvastatina.

Lovastatina.

Pitavastatina.

Pravastatina.

Simvastatina.

Rosuvastatina.

Kuwana y colaboradores demostraron en un pequeño ensayo abierto con 14 pacientes con ES la mejoría de la clínica de FR al tratar a los pacientes con atorvastatina 10mg/día durante 12 semanas. Además observaron niveles más bajos de precursores angiogénicos como VEGF o FGF y a un aumento de precursores de la CE[505]. En un primer ECA de 16 semanas, los pacientes que recibieron 40mg de atorvastatina diarios presentaron menos úlceras digitales y mejoría clínica de FR, con menor presencia en sangre de marcadores de activación de la CE y niveles más altos de ON[506]. Éste

posible efecto protector de la atorvastatina no se ha comprobado en otro reciente ECA de 8 semanas de evolución en que dosis de 20mg/día de atorvastatina en 36 pacientes con ES no evidenciaron efecto en marcadores vasculares o cambios en la CP de los pacientes[507], aunque los pacientes de éste último trabajo presentaban un daño microvascular muy establecido y de poco tiempo de duración.

Dados los resultados no homogéneos son necesarios más trabajos para estudiar el papel protector y preventivo de las estatinas en la afección vascular de la ES.

1.3.6. N-Acetilcisteína

La N-Acetilcisteína (NAC) es un derivado de la cisteína, un aminoácido no esencial, con propiedades anti-oxidantes. Se ha utilizado como mucolítico o como antídoto. Existen dos trabajos, un estudio piloto y otro estudio observacional en el que se utiliza NAC para el tratamiento de la vasculopatía digital en la ES. Los resultados son favorables y se evidencia una disminución de la incidencia de FR y UD[508 509].

A pesar de la evidencia del rol del estrés oxidativo en el daño de la microcirculación en la enfermedad[125] no existe experiencia del uso de NAC en otras complicaciones vasculares de la enfermedad.

1.3.7. Prostanoides

Los prostanoides son eicosanoides naturales (moléculas lipídicas) sintetizadas por vía de la ciclooxigenasa (COX). De ésta familia provienen la prostaglandina, la prostaciclina y el tromboxano A2. La prostaciclina, producida fundamentalmente por la CE, es una sustancia con potentes efectos vasodilatadores y anti-proliferativos, poseyendo además efecto citoprotector y antiagregante plaquetario[510]. Los pacientes con ES presentan una disminución de síntesis de prostaciclina[483].

Los análogos de las prostaciclinas son uno de los tratamientos de las complicaciones vasculares graves de la enfermedad, sobretudo en la HAP-ES y en FR-ES o UD-ES. Epoprostenol, iloprost, beraprost y treprostinil se han usado para tratar la HAP de diferentes etiologías[441]. Mientras que alprostadil se ha utilizado para tratar las complicaciones vasculares digitales[511 512] o para la disfunción eréctil en la ES[513]. Existe un único estudio con un número pequeño de enfermos en el que treprostinil subcutáneo mejora y disminuye el número de UD aunque a expensas de una tasa

elevada de reacciones peri-infusionales[514]. El mayor grado de evidencia se tiene fundamentalmente con dos prostanoïdes: epoprostenol y iloprost.

Epoprostenol

Epoprostenol (EPO) es un análogo sintético de la prostaciclina de vida media corta (3 a 5 minutos). EPO ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la HAP-ES, mejorando la capacidad de ejercicio, síntomas, parámetros hemodinámicos y supervivencia de los pacientes con HAP-ES[454], además de disminuir el número de UD en pacientes con ES. Sin embargo presenta como inconvenientes su vida media y necesidad de administración continua endovenosa.

No existen trabajos en cuanto a conocer su posible papel preventivo de complicaciones vasculares graves en la enfermedad.

Iloprost

Iloprost (ILO) es un análogo de las prostaciclinas más estable que EPO y que posee formulaciones intravenosa, oral e inhalada. En series de pacientes no controlados con HAP de etiología variada, la eficacia de iloprost en su formulación intravenosa y administración continua es similar a EPO para el tratamiento de HAP[456]. ILO ha demostrado utilidad para el tratamiento de FR-ES[226], siendo la terapia de elección en Europa para el manejo de FR-ES severo o en la presencia de UD o isquemia digital resistente fármacos como los BCC[410]. En un ECA el tratamiento con ILO intravenoso durante 5 días consecutivos se evidenció una reducción estadísticamente significativa de las crisis de FR y del 50% de UD en pacientes con ES[515] además de una tendencia a la prevención de UD. Otros estudios demuestran la eficacia de iloprost a largo plazo en diferentes regímenes para el tratamiento de las UD y el FR-ES[516]. Otro trabajo en el que se administró ILO de manera cíclica mensual a 81 pacientes con ES y FR grave o con UD durante al menos 15 meses (rango de duración de tratamiento de 15 a 36 meses), no detectó la presencia de HAP grave ni de CRE en ninguno de los pacientes tratados[517]. El mismo grupo posteriormente ha notificado en 115 pacientes con ES tratados con ILO cíclico durante un mínimo de 3 años una incidencia menor de HAP y la ausencia de presencia de CRE[518]. Según los autores, estos datos van a favor de un posible efecto protector de ILO en las complicaciones vasculares de la enfermedad. Un

trabajo con 17 pacientes (14 con ES) que realizan tratamiento para el FR con ILO cíclico durante 6 meses[519], demuestra una mejoría significativa de los valores de PAPs y de NT-proBNP tras el tratamiento. Sin embargo, otro grupo que analiza los efectos de ILO administrado de manera cíclica en 56 pacientes con ES y lo compara con un grupo control sin tratamiento[520] no observó diferencias en la frecuencia de aparición de complicaciones vasculares como la HAP o la CRE durante el período de observación. Hasta el momento actual no existe evidencia robusta de que iloprost pueda prevenir las complicaciones vasculares de la ES.

1.3.8. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE-5) actúan impidiendo la degradación del guanosín monofosfato cíclico (GMPc) por parte de la fosfodiesterasa 5, permitiendo el acúmulo de GMPc y así prolongar los efectos vasodilatadores y anti-proliferativos del ON [521]. Son fármacos de éste grupo el sildenafil, el tadalafil y el vardenafil. La indicación aprobada de los IPDE-5 en la ES es el tratamiento de la HAP[441]. También se consideran el tratamiento de elección para tratar la disfunción eréctil en la ES[522 523] y un meta-análisis reciente demuestra la utilidad de los IPDE-5 para disminuir la frecuencia, número de crisis e impotencia funcional asociada al FR[524]. Los efectos adversos más habituales de los IPDE-5 son cefalea, rubefacción, acidez y epistaxis. A continuación se pasa a detallar los posibles efectos protectores a nivel vascular de los diferentes IPDE-5.

Sildenafil

Es un potente fármaco IPDE-5 oral. También se dispone de una formulación intravenosa para pacientes que no toleren temporalmente la administración por vía oral[525]. En un ECA con pacientes con HAP de diversas etiologías, los pacientes tratados con sildenafil presentaban mejoría en la capacidad de ejercicio y en los parámetros hemodinámicos en comparación a placebo de manera significativa[526]. En el análisis post-hoc de los pacientes de este estudio con HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (HAP-ES era la principal causa), se observaron los mismos resultados con una mejoría de la capacidad de ejercicio y de los parámetros

hemodinámicos de los pacientes a las 12 semanas de tratamiento[527]. En un ECA en el que se asoció sildenafil a EPO se evidenció una mejoría en la distancia del TM6M a las 12 semanas de tratamiento en los pacientes en terapia combinada, registrándose 7 muertes en el grupo de EPO y placebo y ninguna en el grupo de EPO y sildenafil[528]. Respecto al tratamiento de otras complicaciones vasculares de la enfermedad, sildenafil ha sido valorado para tratar el FR y de las UD-ES. En un ECA de en el que se incluyeron 57 pacientes con EScl se evidenció un número de episodios de FR significativamente menor ($p=0,034$) tras 4 semanas de tratamiento con sildenafil a dosis de elevadas (200mg/día) [529]. En otro estudio abierto no controlado el grupo tratado con sildenafil a dosis elevadas presentó una curación de UD más rápida y disminución en la duración de FR-ES[530].

Hasta la actualidad no se dispone de ECA en los que se evidencia que el sildenafil previene las complicaciones vasculares de la enfermedad.

Tadalafilo

IPDE-5 de administración oral en una única toma (dosis de 40mg al día), con efectos clínicos similares al sildenafil y con eficacia demostrada para el tratamiento de la HAP de varias etiologías[451].

También se ha usado tadalafilo para el tratamiento de FR-ES. En un ECA de 10 semanas se administró tadalafilo a dosis de 20mg diarios durante 4 semanas sin evidenciarse mejoría en los parámetros de evaluación de FR[531]. En cambio, un estudio controlado de 25 pacientes en el que se asoció 20mg de tadalafilo a días alternos a la terapia habitual del FR, se observó una resolución más rápida de UD y menor frecuencia de FR y de los episodios de UD tras 6 semanas ($p<0,001$) [532], resultados que pueden sugerir un posible papel preventivo de UD, aunque el tamaño de la muestra y el diseño del estudio no son lo suficientemente robustos y por lo tanto siguen siendo necesarios más estudios para demostrar el efecto protector de tadalafilo en las de UD en la asociadas a ES.

Vardenafilo

IPDE-5 de administrado dos veces al día via oral para el tratamiento de la HAP, con eficacia similar a sildenafil[452]. Sólo existe un ECA dónde se ha utilizado vardenafilo

para el tratamiento del FR primario o asociado observándose una disminución en el número y en la duración de los episodios de FR[533].

1.3.9. Antagonistas de los receptores de la endotelina

Los antagonistas receptores de la endotelina (ARE) son un grupo de fármacos que bloquean con diferente afinidad ETRA o ETRB, evitando la unión de la endotelina a éstos receptores. Aunque los receptores de la endotelina se encuentran expresados en todos los tejidos, ETRA se encuentra fundamentalmente en el musculo liso de los vasos y el tejidos estromales y ETRB se expresan en tejidos vasculares endoteliales, tejidos epiteliales y en la CML[143]. En condiciones normales la función fundamental de la ETRA al unirse con la ET-1 es mantener el tono vascular normal mediante la modulación de la vasoconstricción. La función de ETRB es más compleja ya que depende de su localización: la activación del ETRB en la CML provoca vasoconstricción, mientras que su activación en la CE promueve la vasodilatación[143]. Existen diferentes fármacos ARE. La **tabla 12** recoge los diferentes ARE usados clínicamente.

Tabla 12: antagonistas receptores de la endotelina usados clínicamente

Nombre	Afinidad ETRA/ETRB	Indicación
Bosentan	40/1	HAP Prevencción de UD
Ambrisentan	>4000/1	HAP
Macitentan	100/1	HAP
Sitaxsentan	6000/1	HAP *

**Retirado del mercado por la compañía dispensadora a raíz de casos de hepatitis fulminante; HAP: hipertensión arterial pulmonar; UD: úlceras digitales.*

Bosentan

Bosentan (BOS) fue el primer ARE sintetizado, con potencial bloqueador del ETRA y ETRB. Los principales efectos adversos de BOS son la elevación de enzimas hepáticos (6-8%), la presencia de edemas en extremidades inferiores, cefalea , sofocos, hipotensión, palpitaciones o anemia (4%). Recientemente un trabajo retrospectivo ha

asociado un aumento de telangiectasias faciales en pacientes con ES en tratamiento con BOS en comparación a ES en tratamiento con ILO[534].

A diferencia de la mayoría de fármacos vasodilatadores utilizados en la enfermedad, BOS tiene indicaciones aprobadas para tratar diferentes complicaciones dentro de la ES. En diferentes ECA randomizados BOS ha demostrado mejorar la FC, la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicas y ecocardiográficas, la supervivencia[535] y retrasar el empeoramiento clínico de los pacientes con HAP y la HAP-ES[444 446 447]. Es el primer ARE en el que se ha evidenciado su eficacia en el tratamiento en fases iniciales de la HAP[444]. También se ha demostrado su acción sinérgica beneficiosa en el tratamiento combinado de la HAP junto a EPO[536]. Bosentan tiene la indicación por parte de la FDA y la EMA para el tratamiento de la HAP FCII-III.

La segunda indicación y autorización por parte de la EMA para BOS es la prevención secundaria de UD en pacientes con esclerosis sistémica, siendo el tratamiento de elección para ésta complicación[410] al poseer dos ECA randomizados que demuestran de manera significativa la utilidad de BOS para prevenir la aparición de UD en pacientes con ES. Korn y colaboradores realizaron un ECA prospectivo aleatorizado de 16 semanas de duración en el que se valoró la incidencia de nuevas UD en pacientes con ES en tratamiento con placebo versus BOS[237], los pacientes tratados con BOS presentaron una reducción del 48% en el número de nuevas UD ($p=0,0083$) durante el periodo de tratamiento. Aquellos pacientes que tenían UD en el momento de la inclusión, fueron los pacientes con mayor riesgo de desarrollar nuevas UD y los que más se beneficiaron del tratamiento con BOS, por lo que se demostró el efecto protector de BOS en la aparición de nuevas UD en pacientes con ES[237]. En este trabajo, no se encontraron diferencias en el tiempo de curación de las UD. Posteriormente en un nuevo ECA multicéntrico doble-ciego, randomizado y controlado de BOS contra placebo de 24 semanas de duración en pacientes con UD-ES en el que los objetivos primarios era demostrar disminución de aparición de nuevas UD o la curación de UD[537], BOS demostró una disminución del 30% en el número de nuevas UD comparado con placebo ($1,9 \pm 0,2$ vs $2,7 \pm 0,3$ nuevas UD; $p=0,04$) siendo el efecto mayor en aquellos pacientes con más número de UD en el momento de inclusión. Sin embargo, no se observaron diferencias en el tiempo de curación de UD en los diferentes grupos. Tras éstos resultados BOS es el único fármaco vasodilatador que

presentan estudios con suficiente poder estadístico que permiten recomendar su uso para prevenir una complicación vascular (las UD) dentro de la ES[410].

En cuanto al efecto de BOS en el FR y sobre la curación de las UD, los resultados no son homogéneos. Respecto al uso de BOS para el tratamiento del FR, en un ECA randomizado y doble-ciego de 16 semanas de duración en el que se incluyeron 17 pacientes sin UD previas, no se observaron diferencias respecto a placebo en cuanto a la frecuencia, la duración, el dolor o la gravedad del FR pero los pacientes tratados con BOS si mostraron de manera estadísticamente significativa mejores puntuaciones de la valoración funcional de la ES[538]. En contraposición son varios los ensayos observacionales prospectivos o retrospectivos que demuestran eficacia de BOS para el tratamiento del FR asociado a la enfermedad[539 540], incluso en pacientes que no hubiesen recibido prostanoides previamente[541].

También existen trabajos observacionales no controlados que demuestran de manera significativa una curación más rápida de las UD[542-546].

Respecto a la mejoría de los parámetros de microcirculación en pacientes tratados con BOS, los datos son también diversos. En un trabajo en el que se incluyen 15 pacientes con EScl tras 16 semanas de tratamiento con BOS no se evidenciaron cambios en la densidad capilar valorada por CP, en la permeabilidad capilar, en los marcadores de adhesión vascular o en la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina y al nitroprusiato sódico, detectándose únicamente una disminución significativa de niveles de trombomodulina a las 12 semanas de tratamiento[547]. Por el contrario, en un trabajo reciente en el que se incluyen pacientes tratados con BOS por HAP-ES se demostró de manera estadísticamente significativa una mejor perfusión cutánea sobretodo en los pacientes con patrón capilaroscópico con PE inicial o activo[548]. En consonancia con estos hallazgos están los resultados de un trabajo reciente en el que se compara la perfusión digital de las manos y CP de pacientes con ES en tratamiento cíclico con ILO por FR en comparación a la realización de tratamiento cíclico con ILO más BOS (añadido por la presencia de UD), en el que el grupo de terapia combinada a los 3 años mostró mejor perfusión digital, menor daño en la CP y mayor densidad capilar que los pacientes únicamente tratados con ILO[549].

Otros autores han publicado una mejor resolución de UD con la combinación de BOS con Sildenafil[550].

Dada la importancia de la ET-1 en la patogenia de la ES se han realizado diferentes estudios en los que se ha valorado la eficacia del BOS en otras manifestaciones de la enfermedad. Así, se realizó un ECA controlado para estudiar la eficacia de BOS vs placebo en la EPI-ES[551]. Como objetivo principal se consideró la mejoría en la capacidad de esfuerzo valorada con TM6M y los parámetros espirométricos o la mortalidad se consideraron objetivos secundarios. No se encontraron diferencias con placebo en ninguna de los variables por lo que éstos datos no apoyan el uso de BOS o ARE para el tratamiento de la EPI-ES[551].

En otro estudio se evidenció mejoría de la función y perfusión miocárdica estudiada con resonancia magnética cardíaca y ecocardiograma en pacientes con esclerosis sistémica tratados con BOS durante 4 semanas[552].

También se han encontrado niveles elevados de ET-1 en los pacientes con CRE[553] por lo que BOS puede considerarse una alternativa en el tratamiento de esta complicación vascular[554].

Dado la gravedad de la HAP-ES, no tiene sentido hablar de prevención secundaria de ésta complicación. Hasta el momento actual no existen ECA randomizados y controlados que demuestren que BOS o algún ARE prevengan el desarrollo de HAP en la esclerosis sistémica. En un trabajo publicado recientemente en el que se incluyen 45 pacientes en tratamiento con BOS por UD-ES tras 41,4 meses de duración media de tratamiento se evidencia que no hay aumento significativo de las cifras de PAPs al final de estudio ($29 \pm 6,3$ mmHg vs $30 \pm 7,9$ mmHg; $p>0,05$)[555]. No se compara los datos de los pacientes tratados con un grupo control de pacientes con UD-ES y no se detalla los parámetros estudiados o métodos estadísticos realizados. Por lo tanto no existe hasta el momento actual evidencia del posible papel preventivo de BOS en complicaciones vasculares de la ES diferentes a las UD.

Macitentan

Macitentan es un ARE dual que bloquea ETRA con mayor afinidad que ETRB, recientemente aprobado por la FDA y EMA para el tratamiento de la HAP CFII-III[441]. Macitentan es una modificación de la estructura de BOS que implica una mayor eficacia y seguridad del fármaco y ha demostrado una disminución de morbilidad y mortalidad en el tratamiento de la HAP[448]. A diferencia de BOS no se han observado

elevación de transaminasas aunque si niveles bajos de hemoglobina en pacientes que recibieron 10mg/ día de macitentan. Actualmente está en desarrollo un ECA con el objetivo primario de comprobar si macitentan puede prevenir la aparición de UD en pacientes con ES-UD previas (NCT01474109). No existe experiencia en el momento actual de uso de macitentan para otras complicaciones asociadas a la ES.

Ambrisentan

ARE muy selectivo para el ETRA de composición diferente a Bos, ambrisentan ha demostrado eficacia en dos ECA para el tratamiento de la HAP idiopática, HAP asociada a VIH y HAP asociada a ES[443], obteniendo autorización en Europa para el tratamiento de la HAP-ES en FCII-III. No existen ECA randomizados controlados sobre el uso de AMB para tratar o prevenir otras complicaciones vasculares de la ES, aunque recientemente se han comunicado casos de FR y UD asociadas a ES con buena respuesta a tratamiento con AMB. Un trabajo de 6 pacientes con UD-ES resistentes a tratamiento con IECA, ILO y BOS, tras período de lavado se les administró AMB presentando de manera significativa una mejoría de la clínica de FR y curación de UD[556]. Los autores recomiendan la realización de un ECA para verificar los datos obtenidos. También existe un pequeño trabajo demuestra mejoría clínica y de flujo de la circulación en pacientes con ES tratados con AMB [557].

2. HIPÓTESIS

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune sistémica dónde la afección de la microcirculación es fundamental para la aparición de la enfermedad.

Dentro de las alteraciones microvasculares la CE ejerce un papel fundamental al favorecer los fenómenos vasoconstrictores y pro-fibróticos. Gran parte de estas alteraciones son consecuencia de una producción aumentada de ET-1, que actúa en los ETRA y ETRB.

El bloqueo de la acción de los receptores de la endotelina mediante los ARE ha demostrado eficacia para tratar complicaciones microvasculares de la enfermedad como la hipertensión arterial pulmonar.

El bloqueo de la acción de los receptores de la endotelina mediante BOS (ARE que bloquea ETRA y ETRB) ha demostrado eficacia para prevenir complicaciones microvasculares de la enfermedad como son la aparición de nuevas UD.

Las diferentes complicaciones microvasculares de la enfermedad tienen alteraciones histopatológicas similares. Dado que BOS ha demostrado ser útil para la prevención secundaria de una complicación vascular grave como son las UD, se puede hipotetizar que los ARE pueden ser útiles para prevenir la HAP lo que implicaría una mejoría en el pronóstico de los enfermos con ES.

3. OBJETIVOS

De acuerdo con la hipótesis de que los ARE son factor protector del desarrollo de hipertensión arterial pulmonar en enfermos con esclerosis sistémica, los objetivos del estudio son:

3.1 Objetivo principal

- Determinar si el uso de ARE en el tratamiento de la prevención secundaria de UD en pacientes con ES se asocia a un riesgo menor de desarrollar HP en pacientes con esclerodermia.

3.2. Objetivos secundarios

- Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES y UD tratados o no con ARE.
- Determinar si los pacientes en tratamiento con ARE para la prevención de UD que desarrollan HP tienen parámetros de mejor pronóstico que aquellos enfermos con UD sin tratamiento con ARE y que desarrollan HP.
- Determinar si el uso de prostanoides o de IPDE-5 tienen también un efecto protector de desarrollar HP en aquellos pacientes con ES y UD.
- Determinar los efectos de los ARE sobre los parámetros ecocardiográficos de los pacientes.
- Determinar los efectos de los ARE sobre los parámetros espirométricos de los pacientes.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Material

4.1.1. Introducción

Estudio retrospectivo caso-control realizado en 237 pacientes con esclerosis sistémica y historia previa de úlceras digitales procedentes de dos cohortes de pacientes con esclerosis sistémica controlados en dos centros hospitalarios de nivel terciario (Hospital Universitario de la Valle de Hebrón y Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau) desde enero de 1980 a diciembre de 2012, o hasta pérdida de seguimiento, abandono de los controles o fallecimiento del paciente. Se consideraron casos a los pacientes que habían realizado tratamiento con BOS para la prevención de UD como mínimo durante 1 mes de manera continuada, mientras que los controles fueron aquellos pacientes que no realizaron tratamiento con BOS.

4.1.2. Características de la muestra

La muestra corresponde la revisión sistemática de los datos presentes en la historia clínica de los pacientes pertenecientes a ambas cohortes de cada centro de manera retrospectiva y que cumplieran los siguientes criterios de inclusión y exclusión

4.1.3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Pacientes con esclerosis sistémica que cumplieren los criterios clasificatorios propuestos por el ACR de 1980[9] y/o pacientes con esclerosis sistémica que cumplieren los criterios clasificatorios propuestos por LeRoy y colaboradores[192].

Pacientes que al menos estuviese documentado un episodio de UD atribuido a la ES en su historia clínica.

Criterios de exclusión

Pacientes con esclerosis sistémica que no cumplieren los criterios clasificatorios propuestos por el ACR de 1980 y/o pacientes diagnosticados de ES que no cumplieren los criterios de clasificación de LeRoy y colaboradores.

Pacientes sin presencia de UD o que la presencia de UD no estuviese documentada en la historia clínica.

Pacientes con ES y diagnóstico de HP o HAP previo al diagnóstico de UD.

Pacientes con ES y diagnóstico de HP o HAP en tratamiento con ARE previo al diagnóstico de UD.

Pacientes con ES y tratamiento con ARE por otra causa que no fueran las UD

Pacientes con ES y UD no atribuibles a la ES.

4.1.4. Procedencia de los pacientes

El 100% de la información de los pacientes procedió de los datos clínicos y pruebas complementarias recogidas de la historia clínica de los seguimientos de consultas externas o bases de datos de ambas cohortes realizado desde la inclusión del paciente en la cohorte hasta diciembre de 2012 o hasta la pérdida del seguimiento.

4.1.5. Medios

Se recogieron de manera retrospectiva los datos de la historia clínica electrónica procedente de ambos centros. Los datos y variables recogidas se definen más adelante. Con el conjunto de datos se estableció una base de datos mediante el programa Microsoft Office Excel 2007.

4.2. Métodos

4.2.1. Introducción

Se recogieron en los pacientes con ES y UD en tratamiento con o sin BOS las diferentes variables detalladas a continuación durante todo el seguimiento clínico realizado desde su introducción en ambas cohortes de ES hasta diciembre de 2012 o hasta la pérdida de los controles, para estudiar las relaciones pertinentes con la presencia o no de HP.

4.2.2. Criterios clasificatorios de la esclerosis sistémica

Los pacientes incluidos en el estudio tenían que presentar los criterios clasificatorios de la Esclerosis sistémica propuestos por la ACR en 1980[9] recogidos en la **tabla 13**, o los criterios clasificatorios de la ES propuestos en 2013[12] recogidos en la **tabla 14**.

Tabla 13: Criterios de clasificación para la ES propuestos por el ACR en 1980.

Criterios
<i>Criterio Mayor</i>
Esclerosis cutánea proximal: induración de la piel proximal a articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas, afectando otras partes de las extremidades, fascias, cuello, tronco, habitualmente bilateral, simétrica y casi siempre incluye esclerodactilia
<i>Criterios menores</i>
4 Esclerodactilia
5 Cicatrices puntiformes en pulpejos, o pérdida de substancia en pulpejos de los dedos
6 Fibrosis pulmonar bibasal
<i>La presencia del criterio mayor y dos o más criterios menores dan una sensibilidad del 97% y una especificidad del 98 para el diagnóstico de ES</i>

Tabla 14: Criterios ACR/EULAR para la clasificación de la ES de 2013.

Ítem	Subítem	puntuación
Endurecimiento cutáneo de dedos de ambas manos		9
Que se extiende a región proximal de articulaciones		
Metacarpofalángicas		
Endurecimiento de la piel de los dedos	Dedos edematosos	2
	esclerodactilia	4
Lesiones en pulpejos	Úlceras digitales	2
	Cicatrices puntiformes en	

	pulpejos	3
Telangiectasia		2
Alteraciones en la capilaroscopia periungueal		2
Hipertensión arterial pulmonar y/o Enfermedad pulmonar intersticial		2
Autoanticuerpos específicos	ACA	3
	ATA-I	
	Anti-RNApolimerasa III	

Pacientes con una puntuación igual o mayor a 9 se pueden catalogar como pacientes con ES definida

4.2.3. Criterios de LeRoy y Medsger para las clasificación en formas de esclerosis sistémica

Los pacientes se clasificaron en las diferentes formas de ES según los criterios de LeRoy y Medsger[10], que se detallan en la **tabla 15**.

Tabla 15: Criterios de LeRoy y Medsger para la clasificación de la esclerosis sistémica.

Criterios propuestos

B. Criterios propuestos para las formas limitadas de ES (ESI)

Fenómeno de Raynaud documentado objetivamente por:

3- Observación directa de al menos de dos de los siguientes:

- a. Palidez
- b. Cianosis
- c. Rubor

4- O: medida directa de la respuesta al frío mediante:

- a. Retraso en recuperar el flujo capilar tras exposición al frío
- b. Test de Nielsen o equivalente

Más como mínimo de una de las siguientes:

3- La presencia de al menos una de éstas anomalías en la capilaroscopia periungueal (CP):

- a. Dilatación

b. Areas avascular

4- La presencia de AC selectivos de la ES a una titulación igual o mayor a 1:100:

- a. Anticentrómero
- b. Anti-Scl-70
- c. Antifibrilarina
- d. Anti-PM-Scl
- e. Antifibrilina
- f. Anti-RNA polimerasa I o III

Si el Fenómeno de Raynaud es únicamente subjetivo, son necesarios tanto la presencia de anticuerpos selectivos como de cambios capilarescópicos a la vez para el diagnóstico de ESI.

Constelación de criterios para el diagnóstico de la ES

- 5. ESI: definida con los criterios presentes**
- 6. EScl: ESI más cambios cutáneos distales**
- 7. EScd: ESI más cambios cutáneos proximales**
- 8. Eosinofilia con fascitis difusa: cambios cutáneos proximales sin criterios de ESI o EScl**

4.2.4. Definición de úlceras digitales

Se consideró la presencia de úlceras digitales en los pacientes del estudio a aquellos que presentaron de manera documentada en al menos una ocasión una úlcera digital, definida como la presencia de lesiones con profundidad y pérdida de la continuidad epitelial que puede estar cubierta por una costra o tejido necrótico localizadas fundamentalmente en el pulpejo de los dedos en su cara palmar o distales a articulaciones interfalángicas proximales y de origen presumiblemente isquémico[229].

4.2.5. Definición de hipertensión pulmonar en el estudio

El diagnóstico de certeza de HP y de HAP es hemodinámico por lo que requiere un estudio del corazón mediante CCD[433]. Sin embargo en nuestro estudio retrospectivo no realizó durante el seguimiento CCD de todos los pacientes con UD, no pudiendo realizar el diagnóstico de certeza ni pudiendo determinar el grupo de HP al que

pertenecen nuestro pacientes. La mayor parte de los trabajos retrospectivos publicados en la literatura, incluidos los realizados en la cohorte del grupo EUSTAR con mas de 7000 pacientes, que estiman la presencia de HAP en la ES se basan en el ecocardiograma (ECO). La ESC y ESR recomiendan considerar la ECO como técnica de cribado para HAP en la ES[471]. También existe una correlación de los valores de PAPs con los valores de PAPm por CCD[432]. Por lo que la definición de HP en el estudio es el punto de corte más común por ECO de la mayoría de estudios, basado en HP estimada por ECO ≥ 40 mmHg.

4.2.6. Variables demográficas

Se recogieron las siguientes variables demográficas: edad, sexo, centro de procedencia y subtipo de ES (EScl, EScd, ESi, ESse).

4.2.7. Variables clínicas

Se recogieron las siguientes variables clínicas: primera manifestación de la ES (incluyendo FR) y edad de aparición, presencia de FR y edad de aparición, edad de aparición de la primera UD, grado de afección cutánea según el mRSS, presencia de telangiectasias, presencia de calcinosis, presencia de EPI (definida por la presencia de patrón intersticial en el TACAR o en la radiología convencional) y edad de aparición, realización de CCD, presencia y edad de aparición de afección músculo-esquelética (artritis, miopatía inflamatoria o artralgiás), presencia de CRE (definida como la aparición de insuficiencia renal rápidamente progresiva junto hipertensión arterial de reciente aparición con o sin presencia de anemia hemolítica microangiopática. La presencia de hipertensión arterial no progresiva o la insuficiencia renal no rápidamente progresiva no se consideró CRE), presencia y edad de presentación de afección gastrointestinal (hipomotilidad esofágica por manometría u otra prueba de imagen, gastroparesia gástrica, GAVE, hipomotilidad intestinal por manometría o pruebas de imagen o malabsorción intestinal), presencia de afección cardíaca (cardiopatía isquémica sin otros factores de riesgo vascular conocidos, miocardiopatía restrictiva, pericarditis, insuficiencia cardíaca sin otras causa conocidas, alteraciones del ritmo, alteraciones ecocardiográficas como disfunción diastólica sin otros factores asociados, insuficiencia mitral sin otra causa, derrame pericárdico o defectos de perfusión en SPECT

cardiaco en reposo o en esfuerzo), y presencia de HP (PAPs por ECO \geq 40mmHg) y edad de aparición.

4.2.8. Variables de tratamiento

Se recogieron de forma retrospectiva las siguientes variables de tratamiento: uso de BOS, edad de inicio de tratamiento con BOS, dosis de tratamiento de BOS, meses de tratamiento con BOS, presencia de efecto adverso a BOS, retirada por efecto adverso a BOS, uso de prostanoides, uso de IPDE-5, uso de BCC, uso de anti-agregación o anticoagulación, uso de IECA/ARAII, uso de estatinas, uso de anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), uso de corticoesteroides, uso de diuréticos, uso de hipouricemiantes y el uso de los siguientes fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores: metotrexato (MTX), CFM, MMF o micofenolato sódico (MS), azatioprina (AZA), sulfasalazina (SSZ), uso de rituximab (RTX), o uso de otros fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores (IS) no mencionados anteriormente.

4.2.9. Variables ecocardiográficas

Se recogieron de los pacientes las siguientes variables de ECO al inicio y finalización del seguimiento, así como al inicio de BOS y finalización si éste fue retirado : Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), PAPs, VRT, TAPSE, presencia de disfunción diastólica y presencia de derrame pericárdico.

4.2.10. Variables de función pulmonar

Se recogieron las siguientes variables de las pruebas de función respiratoria al inicio y finalización del seguimiento, así como al inicio de BOS y finalización si éste fue retirado: porcentaje esperados de FVC, DLCO, DLCO/VA y los valores de la ratio FVC/DLCO.

4.2.11. Parámetros de laboratorio y inmunológicos

Los parámetros de laboratorio y inmunológicos considerados fueron la presencia y patrón de ANA por IFI (moteado, homogéneo, nucleolar), presencia de autoAC específicos, presencia de factor reumatoide y presencia de ANCA.

4.2.12. Variables capilaroscópicas

Las variables capilaroscópicas consideradas fueron la presencia de los patrones activo o lento, según la clasificación de Maricq y colaboradores[214], al inicio y a la finalización del estudio.

4.3. Análisis estadístico

La estadística descriptiva de todas las variables disponibles del global de la muestra, y de los grupos de tratamiento (con BOS y sin BOS) se mostró detallando número de casos y porcentaje de pacientes en las variables cualitativas, mientras que en las variables cuantitativas se muestra la media , desviación estándar (DE), la mediana, los percentiles 25 y 75, y el intervalo de confianza del 95%.

Al ser un estudio que los tratamientos no fueron administrados de forma aleatoria, si no que se administraron según la práctica clínica habitual, se decidió calcular también la significación estadística de la diferencia de los 2 grupos de tratamiento. Esto se realizó para observar posibles diferencias en las distribuciones de los 2 grupos, pero también para detectar que variables podrían ser factores de confusión de la incidencia de HAP, como por ejemplo tratamientos concomitantes.

La prueba estadística aplicada en las variables cualitativas fue test exacto de Fisher y la prueba de la t de Student para datos independiente en las variables cuantitativas.

Para la evaluación de la sensibilidad al cambio con el tiempo de los parámetros ecocardiográficos y espirométricos con respecto el inicio de tratamiento para el global de la muestra y para los 2 grupos de tratamiento, en las variables cuantitativas la significación estadística del cambio se calculó a partir de la prueba de la t de Student para datos apareados, mientras que en las variables cualitativas se aplicó la prueba de McNemar. Con respecto la comparativa entre grupos, al iniciar el tratamiento, al final y

del cambio entre inicio y fin de seguimiento, se aplicó la prueba de la U de Mann-Whitney en las variables cuantitativas y la prueba exacta de Fisher en las variables cualitativas.

Se utilizó un modelo de regresión logística multivariante, entre la presencia de hipertensión pulmonar (variable dependiente) con respecto a la administración de BOS y aquellas con asociación bivariante ($p < 0,05$) en las secciones previas (variables independientes), para detectar posibles factores de confusión entre la asociación hipertensión pulmonar y administración de BOS. Se utilizó la técnica *stepwise regression* para la selección de variables en el modelo. Una vez obtenidas las variables con asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con respecto a la presencia de hipertensión pulmonar se calcularon las Odds Ratio (OR) para cada variable con respecto al riesgo de presentar hipertensión pulmonar según la definición del estudio.

Se consideró un nivel de significancia estadística si $p < 0,05$.

Para el análisis estadístico se utilizó la versión 9.2 del programa SAS (versión 9.2; SAS Institute Inc., Cary, NC. USA).

5. RESULTADOS

5.1. Descripción general de la muestra

Se recogieron los datos de un total de 237 pacientes con UD y esclerosis sistémica. 222 pacientes no presentaban cifras de PAPs > 40mmHg, mientras que 15 (6,3%) de éstos pacientes ya presentaban valores de PAPs > 40mmHg antes del inicio del tratamiento con BOS, por lo que se les excluyó del análisis. A continuación se pasan a detallar las características generales de los pacientes de la muestra.

5.1.1. Características epidemiológicas y clínicas

De la muestra general de los pacientes del estudio, se analizaron los datos de 222 pacientes con ES y historia de UD. Las características epidemiológicas y clínicas de la muestra se recogen en las **tablas 16, 17 y 18**.

Tabla 16: Características epidemiológicas de las muestra

	Total
Hospital (HSCSP: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; HVH: Hospital de Valle Hebrón)	
N	222
HSCSP	48 (21,6%)
HVH	174 (78,4%)
Sexo; % mujeres	
Mujer	91%
Edad; años	
Media (DES)	63,9 (19,6)
Mediana (P25/P75)	66,0 (51,0/78,0)

Tabla 17: características clínicas de la muestra (I)

	Total
Edad de diagnóstico de la ES; años.	
Media (DES)	48,4 (16,3)
Mediana (P25/P75)	50,0 (37,0/60,0)
Edad primera manifestación de la ES; años.	
Media (DES)	40,7 (17,9)
Mediana (P25/P75)	40,0 (30,0/52,0)
Primera Manifestación clínica de la enfermedad.	
Fenómeno de Raynaud	85,6%
Clínica musculoesquelética	8,1%
Clínica cutánea	4,8%
EPI	0,5%
Clínica gastrointestinal	0,5%
Otras	0,5%
Tipo de ES (%)	
EScl	138 (62,2%)
EScd	65 (29,3%)
ESse	11 (5,0%)
ESi	8 (3,7%)
Edad de aparición de Fenómeno de Raynaud; años.	
Media (DES)	42,0 (16,8)
Mediana (P25/P75)	40,0 (30,0/54,0)
Edad primer episodio de UD; años.	
Media (DES)	50,4 (16,4)
Mediana (P25/P75)	48,5 (38,0/61,0)
Número Episodios UD	
Media (DES)	2,7 (2,4)
Mediana (P25/P75)	2,0 (1,0/3,5)

Tabla 18: Características clínicas de la muestra (II)

	Pacientes(%)
Telangiectasias	150/209(71,8)
Calcinosis	66/208(31,7)
Hipertensión Pulmonar	44/210(21)
Enfermedad Pulmonar Intersticial	109/222(49,1)
CCD realizados	14/212(6,6)
Afección Musculo-esquelética	142/208(68,3)
Crisis renal esclerodérmica	9/221(4,1)
Afección Gastrointestinal	135/208(64,9)
Afección Cardíaca	19/207(9,2)

La mayoría de los 222 pacientes con ES y UD eran mujeres (91%), procediendo 174/222 pacientes (78,4%) de la cohorte de pacientes con ES del Hospital Valle Hebrón, con una edad media de 63,9±19,6 años. La primera manifestación de la enfermedad ocurrió a los 40,7±17,9 años, siendo ésta el FR en la mayor parte de los casos (85,6%). El diagnóstico de la ES se realizó una media de 8 años después de la primera manifestación de la enfermedad (a la edad de 48,4±16,3 años). El subtipo clínico más habitual de los pacientes de la muestra fue la EScl en 138/222 pacientes, seguido de la EScd en 65/222 pacientes. 11 pacientes (5%) presentaban ESse y 8 pacientes (3,7%) Esi. Constaba el mRSS basal de 60 pacientes con una afección media de 12,1±10,3 puntos (IC95% 9,4 a 14,7).

La presencia de UD fue una constante en todos los enfermos. Éstas aparecieron a una edad media de 50,4±16,4 años, lo que significa que aparecieron aproximadamente a los 2 años desde el diagnóstico de la enfermedad y a los 10 años de la primera manifestación de la enfermedad. Los pacientes con ES habían presentado a lo largo del estudio una media de 2,7 episodios de UD desde que estaban incluidos en las respectivas cohortes.

Respecto a las otras complicaciones de la enfermedad la afección observada con mayor frecuencia fue la músculo-esquelética en el 68,3% de los casos seguida de la

afección gastrointestinal (64,9%) y la EPI (49,1%). La CRE fue la complicación menos observada (4,1% de los casos). Presentaron signos de daño microvascular, como la presencia de telangiectasias o calcinosis, en el 71,8% y el 31,7% de los enfermos respectivamente.

Se registró la aparición de sospecha de HP por ECO en el 21% de los pacientes, realizándose un CCD al 6,6% de los pacientes de la muestra. Los datos de HP de la muestra en los dos grupos se analizan más adelante.

5.1.2. Características inmunológicas

La **tabla 19** y la **figura 6** recogen los datos inmunológicos y la distribución de los diferentes patrones de ANA por IFI de la muestra.

Tabla 19: Características inmunológicas de la muestra.

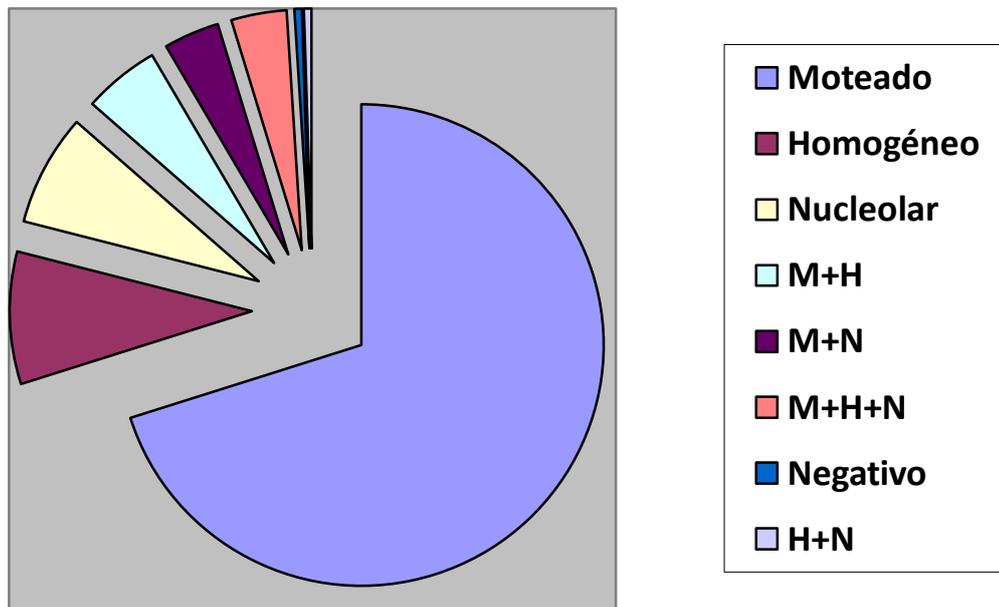
Patrón ANA por IFI (%)	
N	214/222(96,4%)
Moteado	150 (70,1%)
Homogéneo	19 (8,9%)
Nucleolar	16 (7,5%)
Moteado y Homogéneo	11 (5,1%)
Moteado y Nucleolar	8 (3,7%)
Moteado, homogéneo y nucleolar	8 (3,7%)
Negativo	1 (0,5%)
Homogéneo y nucleolar	1 (0,5%)
Autoanticuerpos específicos (%)	
N	162
ACA	84 (35,4%)
ATA-I	52 (21,9%)
PM/Scl	9 (3,8%)
U1-RNP	8 (3,4%)
ATA-I + RNApolIII	2 (0,8%)
ACA + PM/Scl	2 (0,8%)
U3-RNP	1 (0,4%)
ACA + ATA-I	1 (0,4%)
ACA + Ku	1 (0,4%)
ATA-I + U1-RNP	1 (0,4%)
ATA-I + PM/Scl	1 (0,4%)
ANCA (%)	2/90 (2,2%)
Factor Reumatoide (%)	46/148 (31,1%)
Anti-Ro (%)	40/188 (16,9%)

Se pudo determinar el patrón de ANA por IFI en 214 de los 222 pacientes de la muestra. El patrón por IFI más habitual fue el moteado (70,1%).

Respecto los autoAC más específicos de la ES, la mayor parte de pacientes presentaba ACA (35,4%) seguido de la presencia de ATA-I (21,9%).

En los pacientes que se determinaron otros autoAC no específicos de la enfermedad la presencia de factor reumatoide se objetivó en el 31,1% de los pacientes, siendo el segundo autoAC no específico en frecuencia el anti-Ro (16,9%). La presencia de ANCA fue rara (2,2%), sin presentar traducción clínica los enfermos de la muestra que fueron positivos para este autoanticuerpo.

Figura 6: Distribución de patrones de ANA por IFI (%).



M+H: moteado y homogéneo; M+N: moteado y nucleolar; M+H+N: moteado, homogéneo y nucleolar; H+N: homogéneo y moteado.

5.1.3. Características ecocardiográficas

Las características ecocardiográficas generales a lo largo del seguimiento de los pacientes se describen en la **tabla 20**.

Tabla 20: características ecocardiográficas de la muestra

Parámetro	Inicial	Final	p
FEVI ;%			
Media (DES)	64,1 (8,1)	63,4 (8,3)	0,844
I.C. 95%	(62,7 ; 65,5)	(61,8 ; 65,0)	
PAPs; mmHg			
Media (DES)	36,5 (14,6)	39,1 (18,8)	0,237
I.C. 95%	(33,3 ; 39,7)	(35,5 ; 42,6)	
TAPSE; mm			
Media (DES)	22,4 (2,9)	21,2 (4,2)	0,7358
I.C. 95%	(21,4 ; 23,4)	(20,2 ; 22,1)	
VRT; m/s			
Media (DES)	1,93 (1,05)	2,42 (0,87)	0,0064
I.C. 95%	(1,69 ; 2,17)	(2,24 ; 2,59)	
Disfunción Diastólica;% pacientes	14	32,2	0,0001
Derrame;% pacientes	6,0	11,5	0,052

m/s: metros por segundo; mmHg: milímetros de mercurio; mm: milímetros;

Desde el inicio de los controles hasta la finalización de recogida de datos los pacientes presentaron aumento de los valores medios de VRT ($1,93 \pm 1,05$ vs $2,42 \pm 0,87$ m/s; $p < 0,05$). También se observó al final del seguimiento un porcentaje mayor de pacientes con disfunción diastólica (13,9% vs 32,2%; $p < 0,001$) y una tendencia a mayor número de pacientes con derrame pericárdico objetivado por ECO (6% vs 11,5%; $p = 0,052$).

En cambio, los pacientes de la muestra no presentaron un deterioro significativo de la FEVI, ni disminuciones de TAPSE o aumentos de PAPs de manera significativa durante el seguimiento.

5.1.4. Características de función pulmonar

La **tabla 21** recoge los valores de los parámetros de función pulmonar de los pacientes de manera basal y al final del seguimiento. Se observó que la media de los pacientes de la muestra general presentó un deterioro de los porcentajes esperados de FVC ($83,5 \pm 19,2\%$ vs $77,8 \pm 21,2\%$; $p < 0,0001$), DLCO ($64,4 \pm 18,5\%$ vs $59,2 \pm 19,9\%$) y KCO ($75,0 \pm 20,0\%$ vs $67,5 \pm 18,7$; $p < 0,0001$) de manera estadísticamente significativa. Sin embargo la ratio FVC/DLCO no experimentó cambios significativos durante el seguimiento de los pacientes (Δ FVC/DLCO $+0,09 \pm 0,46$; $p > 0,1$).

Tabla 21: Características de la función pulmonar de la muestra.

	Inicial	Final	Δ	p
%FVC(DES)	83,5 (19,2)	77,8 (21,2)	-5,9 (14,3)	<0,0001
%DLCO(DES)	64,4 (18,5)	59,2 (19,9)	-4,3 (15,1)	0,0226
%KCO(DES)	75,0 (20,0)	67,5 (18,7)	-6,8 (14,9)	<0,0001
FVC/DLCO	1,39 (0,53)	1,48 (0,59)	0,09 (0,46)	0,1166

Δ : cambio respecto valor inicial

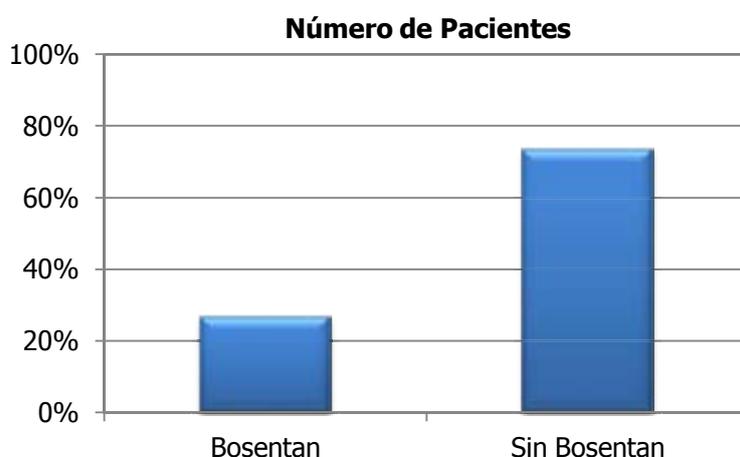
5.1.5. Características del tratamiento

De los 222 pacientes analizados, 59 (26,6%) estaban en tratamiento con ARE, siendo el único ARE presente en el estudio BOS, mientras que la gran mayoría de pacientes no estaban en tratamiento con BOS (73,4%). La dosis más habitual fue la de 250mg diarios divididos en dos tomas (60%), mientras que el 40% de los pacientes había realizado tratamiento con 125mg diarios de BOS repartidos en dos tomas. BOS fue administrado de mediana durante 34 meses. El 25% de los pacientes en tratamiento con BOS lo toman durante menos de 5 meses mientras que otro 25% durante más de 59 meses. 17 pacientes (28,8%) realizaron tratamiento con BOS de 1 a 12 meses, 23 pacientes

(39%) realizaron tratamiento con BOS de 12 a 48 meses y 19 pacientes (32,2%) realizaron más de 48 meses de tratamiento. No hubo diferencias en las variables analizadas respecto a los diferentes tiempos de duración del tratamiento.

Respecto a la aparición de efectos adversos con BOS, un 35,6% de los pacientes sufrió algún efecto adverso, siendo la elevación de transaminasas el efecto adverso más habitual. El fármaco se tuvo que retirar en el 27,1% de los enfermos, en todos los casos por elevación de transaminasas.

Figura 7: Pacientes en tratamiento con ARE

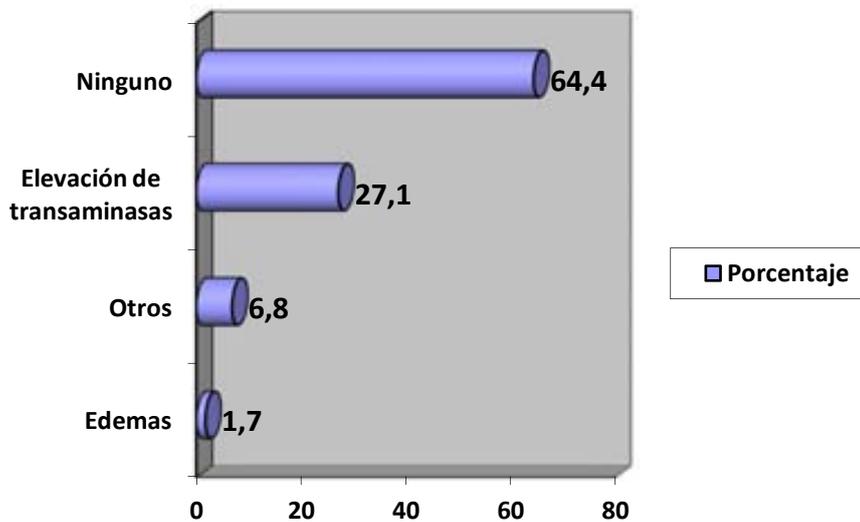


La **tabla 22** recoge las características de los pacientes tratados con BOS, mientras que la **figura 8** nos muestra los diferentes efectos adversos presentados por los pacientes tratados con bosentan.

Tabla 22: Características de los pacientes tratados con BOS

N = 59	
Edad Inicio; años (DES)	46,1 (18,7)
Duración; meses (DES)	39,6 (35,8)
Dosis habitual diaria; mg (%pacientes)	125mg (40) 250mg (60)
Retirada por efecto adverso (%pacientes)	27,1

Figura 8: Efectos adversos presentados por pacientes tratados con BOS



La **tabla 23** muestra los otros tratamientos que habían recibido los pacientes con ES y UD que recoge el estudio. La mayoría de los pacientes realizaba o había realizado tratamiento con BCC (85% de los pacientes), siendo el segundo, tercer y cuarto tratamiento más utilizado la anti-agregación (68,3%), los IECA o ARAlI (38%) y las estatinas (16,5%). Los prostanoides se administraron en el 12,7% de los pacientes, mientras que los IPDE-5 se emplearon para el tratamiento de las UD en el 14,3% del total de la muestra. Al analizar el uso de otros fármacos, el 40% de pacientes habían recibido corticoides a lo largo de la enfermedad para tratar alguna de sus complicaciones. Además el 12,1%, 11,1% y 10,6% de los pacientes habían recibido AZA, CFM o MMF/MS respectivamente. Respecto al resto de fármacos destaca la el uso de un 10% aproximadamente de AINE y diuréticos realizado por los enfermos a lo largo del seguimiento.

Tabla 23: Tratamientos recibidos por los pacientes del estudio

	Número de Pacientes(%)
Prostanoides	28/220(12,7)
IPDE-5	31/217(14,3)
Bloqueadores de los canales del calcio	175/206(85)
Antiagregación	140/205(68,3)
IECA/ARA-II	78/205(38,0)
Estatinas	34/206(16,5)
Anticoagulación	12/208(5,8)
MTX	5/207(2,4)
CFM	23/207(11,1)
MMF/MS	22/207(10,6)
Azatioprina	25/207(12,1)
Corticoides	85/207(41,1)
Diurético	22/207(10,6)
Hipouricemiantes	3/207(1,4)
AINE	10,1%
SSZ	21/207(1,9)
RTX	4/207(1,9)
Otros Inmunosupresores	62/207(30,0)

5.1.6. Características capilaroscópicas

Se dispuso de 128 CP basales y se repitió la prueba en 23 pacientes durante el período de recogida de datos. El patrón más frecuente fue el patrón esclerodermiforme lento (70,3%). No se detectaron cambios en los patrones capilaroscópicos analizados. La

tabla 24 recoge las alteraciones capilaroscópicas presentes en los pacientes de la muestra.

Tabla 24: alteraciones en la CP de los pacientes

	Total
<i>CP Inicial</i>	
N	128
activo	27 (21,1%)
lento	90 (70,3%)
otros	6 (4,7%)
normal	5 (3,9%)
<i>CP Final</i>	
N	23
activo	7 (30,4%)
lento	14 (60,9%)
otros	1 (4,3%)
normal	1 (4,3%)
<i>P-valor vs basal</i>	0,9197

5.2. Pacientes sin y con tratamiento con antagonistas de los receptores de la endotelina

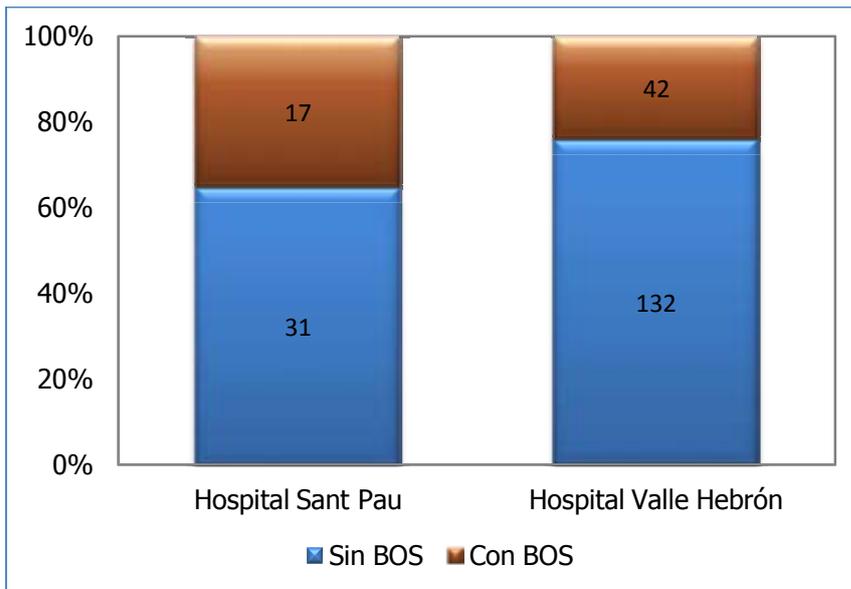
El único ARE considerado en el estudio fue BOS. A continuación se pasa a detallar las características diferentes a la HP de los pacientes con y sin tratamiento con BOS.

5.2.1. Características clínicas

En primer lugar analizamos si había diferencias en el número de pacientes tratados o no con BOS en ambas cohortes, ya que dado a que el 78,4% de los pacientes procedían de una de ellas, si hubiesen diferencias supondría un sesgo a la hora de interpretar los

resultados. La distribución de administración de ARE en los dos hospitales fue similar ($P=0,14$). El 35% de los pacientes del HSCSP estaban tratados con ARE frente el 24% de los pacientes del HVH.

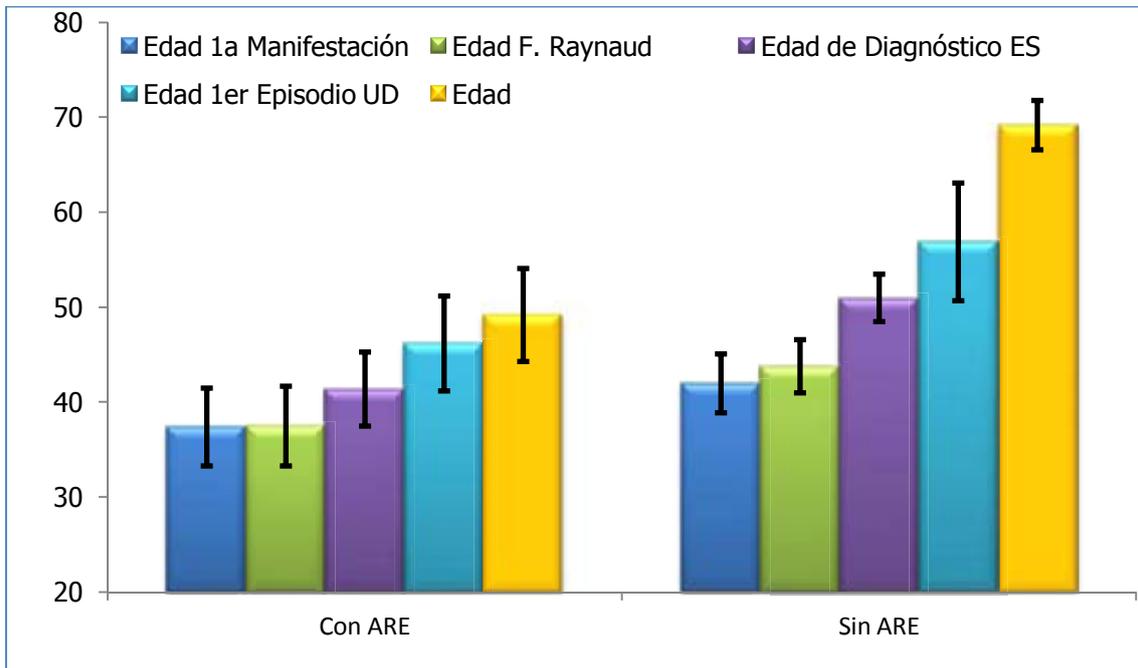
Figura 9: Distribución de tratamiento con BOS según hospital



Al analizar las diferentes características clínicas entre el grupo de pacientes tratados y no tratados, se observaron algunas diferencias destacables.

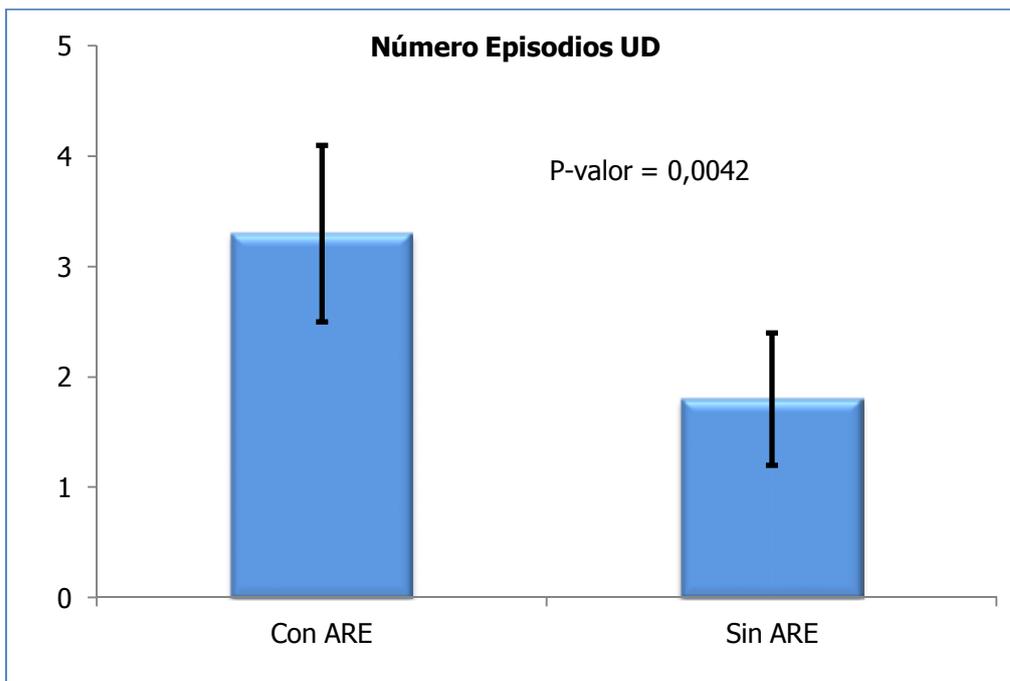
En primer lugar, los pacientes tratados con BOS eran más jóvenes, con una media de edad de $49,2 \pm 18,7$ años vs $69,2 \pm 17,1$ años; $p < 0,0001$. Los pacientes debutaron con FR a una edad mucho más temprana ($p < 0,02$) y se los diagnosticó antes de la enfermedad (edad media de diagnóstico de pacientes grupo BOS $41,14 \pm 14,7$ años vs $51 \pm 16,1$ años; $p < 0,0001$). También presentaron el primer episodio de UD a edades más jóvenes ($46,2 \pm 15,7$ años vs $56,9 \pm 15,5$ años; $p < 0,01$) y presentaron más episodios de UD durante el seguimiento: $3,3 \pm 2,6$ episodios de UD en los pacientes tratados vs $1,8 \pm 1,6$ en los no tratados ($p < 0,01$).

Figura 9: Edad de debut de la primera manifestación, FR y UD de los pacientes tratados o no con ARE (Bosentan).



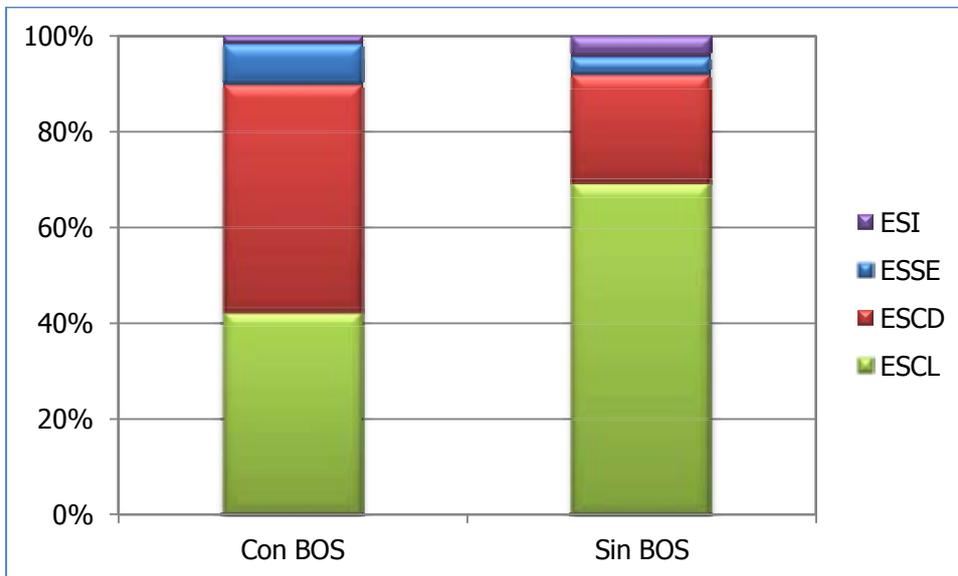
ARE: Bosentan; Eje Y: Edad en años.

Figura 10: número de UD durante el seguimiento en pacientes tratados o no con ARE (Bosentan).



Al analizar los diferentes subtipos de esclerosis sistémica, se observó de manera significativa que los pacientes tratados con BOS tenían una mayor proporción de ES_{CD} que los no tratados (47,5% vs 22,7%; $p < 0,01$).

Figura 11: Tipos de ES en pacientes que realizaron tratamiento con o sin Bosentan.



Respecto al resto de manifestaciones orgánicas a la HP, los individuos tratados con BOS presentaron frecuencias de afectaciones orgánicas similares a los no tratados. Los pacientes tratados manifestaron antes la presencia de EPI ($42,9 \pm 12,4$ años vs $59,9 \pm 15,7$ años; $p < 0,0001$), de clínica muscular o articular ($39,7 \pm 13,9$ años vs $49,7 \pm 15,6$ años; $p < 0,01$) y de clínica gastrointestinal ($41,7 \pm 13,9$ años vs $49,7 \pm 14$ años; $p < 0,01$).

La **tabla 25** recoge los datos clínicos de los pacientes en tratamiento y sin tratamiento con BOS.

Tabla 25: Características clínicas de los pacientes con y sin tratamiento con Bosentan.

	Total	Con BOS	Sin BOS	P-Valor
Mujeres (%)	201 (91,0%)	56 (94,9%)	145 (89,5%)	0,2927
Primera Manifestación de la ES. (%)				
Raynaud	179 (85,6%)	51 (86,4%)	128 (85,3%)	1,0000
Musculoesquelética	17 (8,1%)	5 (8,5%)	12 (8,0%)	
Cutánea	10 (4,8%)	3 (5,1%)	7 (4,7%)	
EPI	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	
Gastrointestinal	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	
Otras	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	
Telangiectasias	150 (71,8%)	37 (62,7%)	113 (75,3%)	0,0874
Calcinosis	66 (31,7%)	23 (39,0%)	43 (28,9%)	0,1866
EPI	109 (49,1%)	29 (49,2%)	80 (49,1%)	1,0000
Edad EPI				
Media (DE)	55,2 (16,6)	42,9 (12,4)	59,9 (15,7)	<0,0001
I.C. 95%	(52,0 ; 58,4)	(38,2 ; 47,6)	(56,3 ; 63,6)	
Mediana (P25/P75)	57,0 (43,0/68,0)	43,0 (33,0/52,0)	61,0 (49,0/73,0)	
Afección Musculo-esquelética	142 (68,3%)	36 (61,0%)	106 (71,1%)	0,1866
Edad Afección Musculo-Esquelética				
Media (DE)	47,2 (15,7)	39,7 (13,9)	49,7 (15,6)	0,0011
I.C. 95%	(44,5 ; 49,8)	(35,0 ; 44,5)	(46,6 ; 52,7)	
Mediana (P25/P75)	48,5 (34,0/58,5)	37,0 (30,0/53,0)	50,0 (37,0/60,0)	
Afección Renal (CRE)	9 (4,1%)	3 (5,1%)	6 (3,7%)	0,7033
Afección Gastrointestinal	135 (64,9%)	36 (61,0%)	99 (66,4%)	0,5199
Edad Afección Gastrointestinal				
Media (DE)	47,5 (14,4)	41,7 (13,9)	49,7 (14,0)	0,0039
I.C. 95%	(45,1 ; 50,0)	(37,0 ; 46,4)	(46,9 ; 52,5)	
Mediana (P25/P75)	47,5 (36,0/58,0)	39,5 (30,5/51,0)	51,0 (39,0/59,0)	
Afección Cardíaca	19 (9,2%)	4 (6,8%)	15 (10,1%)	0,5971

5.2.2. Características inmunológicas

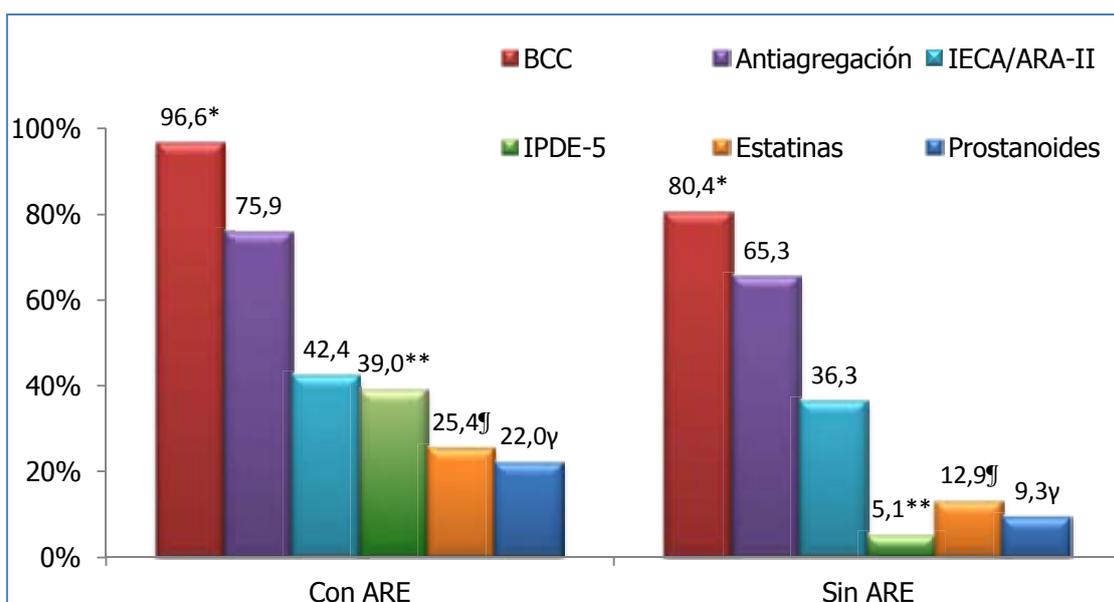
El análisis estadístico de las características inmunológicas recogidas en el estudio no mostró diferencias significativas entre los pacientes en tratamiento o sin tratamiento con bosentan. La presencia de ANCA se dio únicamente en el grupo en tratamiento con BOS (2 vs 0 pacientes) aunque sin llegar a la significación estadística ($p > 0,18$).

5.2.3. Características del tratamiento

El uso de antagonistas o bloqueadores de los canales del calcio (BCC) fue alto en todos los pacientes, pero aún así, se observó un mayor uso de éstos fármacos de manera estadísticamente significativa en los pacientes tratados con BOS (96,6% vs 80,4%; $p < 0,01$). Los pacientes que habían recibido BOS también presentaron mayor proporción de pacientes con historia de uso de prostanoides (22% vs 9,3%; $p < 0,05$), IPDE-5 (39% vs 5,1%; $p < 0,0001$) y de estatinas (25,4% vs 12,9%; $p < 0,04$).

No se observaron diferencias en el número de pacientes que recibieron anti-agregación (75,9% vs 65,3%) IECA/ARAII (42,4% vs 36,3%) o anti-coagulación (5,1% vs 6%) en los dos grupos de pacientes.

Figura 12: Uso de fármacos para el manejo de FR y UD en pacientes con y sin tratamiento con ARE (BOS).



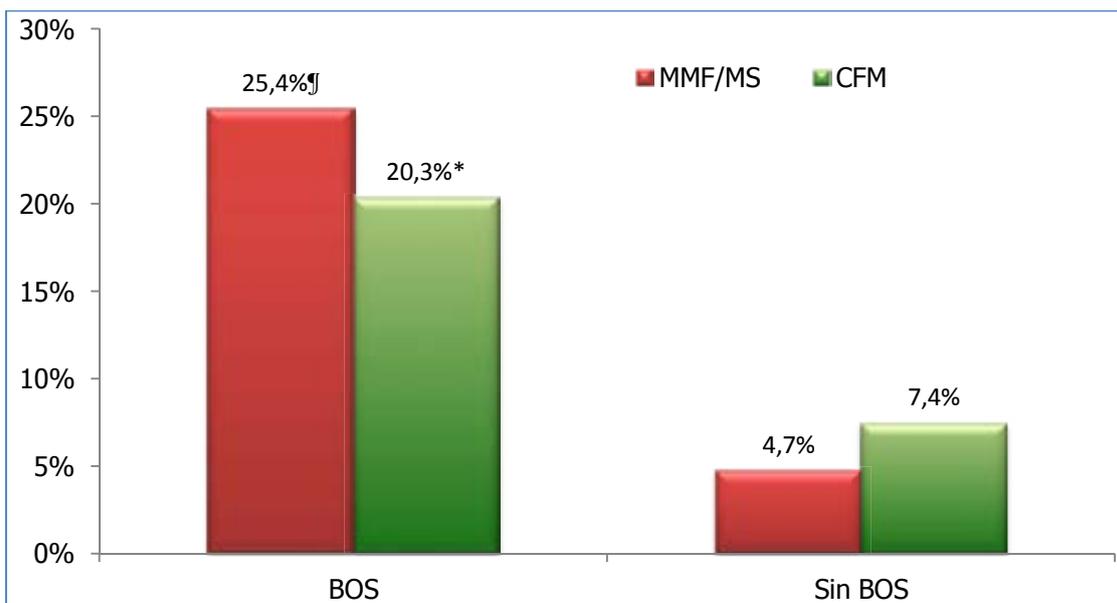
* $p < 0,0022$; ** $p < 0,0001$; [¶] $p < 0,038$; ^γ $p < 0,021$

El análisis de resto de tratamientos recibidos por ambos grupos reveló que los pacientes con BOS habían recibido con mayor frecuencia inmunosupresores o inmunomoduladores a lo largo del seguimiento, con mayor porcentaje de uso de CFM (20,3% vs 7,4%; $p < 0,02$), MMF/MS (25,4% vs 4,7%; $p < 0,0001$) y de otros inmunosupresores no detallados (40,7% vs 25,7%; $p < 0,05$).

Sin embargo, no se encontraron diferencias valorables en el uso de otros inmunosupresores como la azatioprina (13,6% vs 11,5%; $p: 0,65$), MTX (3,4% vs 2%; $p: 0,62$), SSZ (3,4% vs 1,4%; $p: 0,32$) o en el empleo de corticoides (47,5% vs 38,5%; $p: 0,27$).

Pese a que no fue significativa, se observó una tendencia de mayor frecuencia de uso de rituximab en el grupo de tratamiento con BOS (5,1% vs 0,7%; $p: 0,071$).

Figura 13: Uso de CFM o MMF en ambos grupos.



†: $p < 0,0001$; * $p: 0,013$

Por último, los pacientes tratados con BOS habían realizado tratamiento con mayor frecuencia con AINE (23,7% vs 4,7%; $p: 0,0001$) e hiporurcémiantes (5,1% vs 0%; $p: 0,023$).

5.2.4. Características de la capilaroscópicas

Los hallazgos capilaroscópicos al inicio y al final del seguimiento no variaron en los dos grupos de tratamiento ni se observaron cambios entre ellos. La **tabla 26** recoge los datos de la capilaroscopia de ambos grupos al inicio y al final del seguimiento.

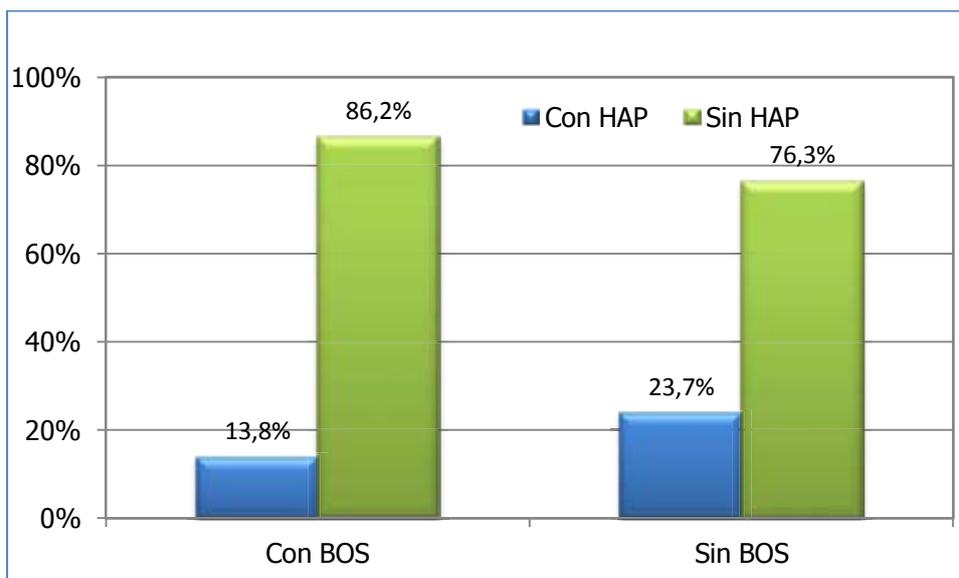
Tabla 26: Características de la CP en pacientes con y sin BOS

	Con BOS	Sin BOS	P-Valor
CP Inicial			
N	4	124	
activo	2 (50,0%)	25 (20,2%)	0,2467
lento	2 (50,0%)	88 (71,0%)	
CP Final			
N	3	20	
activo	2 (66,7%)	5 (25,0%)	0,3557
lento	1 (33,3%)	13 (65,0%)	
P-valor vs basal	1,0000	0,9197	

5.3. Hipertensión pulmonar en pacientes con y sin tratamiento con antagonistas de los receptores de la endotelina.

Durante el seguimiento, el 13,8% de pacientes en tratamiento con ARE (BOS) presentaron hipertensión pulmonar (HP) según la definición ecocardiográfica aplicada en nuestro trabajo, frente el 23,7% de los pacientes sin ARE (OR = 0,52; IC95% = 0,22 a 1,19). Aunque las diferencias entre grupos no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$), según la prueba exacta de Fisher, una diferencia del 10% se puede considerar clínicamente relevante. Se ha calculado que el número de pacientes en ambos grupos para que la diferencia fuese estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Con un poder del 80% se necesitaría incluir un mínimo de 240 pacientes por grupo. Por lo que parece que la frecuencia de aparición de HP tiende a ser menor en los pacientes tratados con Bosentan.

Figura 14: Aparición de HP durante el seguimiento en pacientes con y sin tratamiento con Bosentan.



OR (IC95%): 0,52 (0,22-1,19); $p > 0,1$

La **tabla 27** recoge el cálculo estadístico de aparición de HP de la muestra.

Tabla 27: Aparición de HP en pacientes con o sin tratamiento con BOS.

	Total	Con BOS	Sin BOS	P-Valor
Hipertensión Pulmonar				
N	210	58	152	
Sí	44 (21,0%)	8 (13,8%)	36 (23,7%)	0,1321 (a)
No	166 (79,0%)	50 (86,2%)	116 (76,3%)	

(a) Exacto-Fisher

Del total de la muestra, únicamente se disponía de los datos de PAPm y gasto cardíaco de 14 pacientes. El criterio de someter al paciente a CCD fue la sospecha del médico responsable de seguimiento de que el paciente pudiese presentar HAP. El diagnóstico de certeza de HAP se realizó en 7 pacientes, mientras que un paciente presentó HP postcapilar. 6 CCD no confirmaron el diagnóstico de HP.

No se observaron diferencias entre la frecuencia de realización de CCD de los enfermos que habían realizado BOS o no en algún movimiento del seguimiento. Tampoco se

encontraron diferencias en los valores de PAPm o gasto cardíaco de ambos grupos. Dado la escasez de datos de CCD, la estimación de aparición de HP fue definida en función de parámetros ecocardiográficos tal y como se señala en el apartado material y métodos del trabajo.

La **tabla 28** detalla los datos de CCD que se tenían.

Tabla 28: Datos de los CCD realizados.

	Total	Con BOS	Sin BOS	p
CCD realizado (%)	14 (6,6%)	3 (5,1%)	11 (7,2%)	0,7617 (a)
PAPm (DES) media; mmHg.	32,6 (15,0)	27,0 (17,0)	34,2 (15,0)	0,6382 (a)
Gasto cardíaco; ml/min.	3,9 (1,3)	4,5 (0,4)	3,8 (1,5)	0,2673 (a)

(a)U de Mann-Whitney.

5.3.1. Correlación entre la presencia de hipertensión pulmonar y tratamiento previo con antagonistas de los receptores de la endotelina

Se aplicó un modelo de regresión logística multivariante, entre la presencia de hipertensión pulmonar (variable dependiente) con respecto la administración de BOS y aquellas variables con asociación bivariante ($p < 0,05$) estudiadas en las secciones previas (variables independientes), para detectar los posibles factores de confusión entre la aparición de hipertensión pulmonar y administración de Bosentan. Se utilizó la técnica *stepwise regression* para la selección de variables en el modelo.

Se determinó que de todos los tratamientos recogidos que recibieron los pacientes, que tres influían en la aparición de HP en los pacientes. La **tabla 29** recoge el modelo de regresión logística multivariante respecto la NO presencia de hipertensión pulmonar según los parámetros definidos por el estudio.

Tabla 29: Modelo de Regresión Logística Multivariante en la No presencia de hipertensión pulmonar

Variable	Odds Ratio (OR)	IC 95% Límite Inferior	IC 95% Límite Superior	Wald Chi Square	p
Uso de Bosentan	3,913	1,322	11,580	6,07	0,0137
Uso de IPDE-5	3,747	1,222	11,495	5,33	0,0209
Uso de Prostanoides	2,654	1,013	6,953	3,95	0,0469

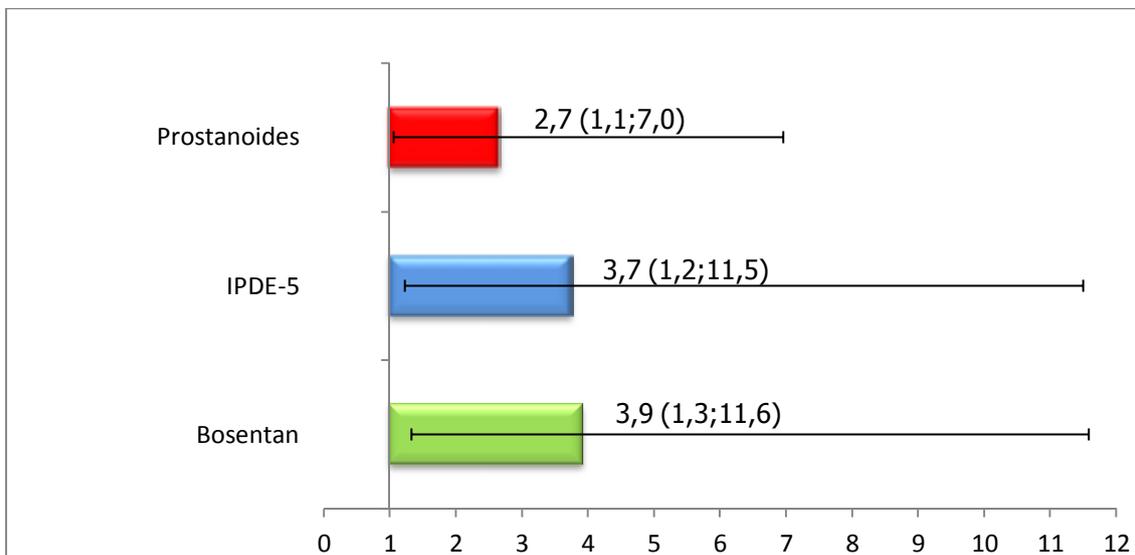
Razón de Verosimilitud (-2lnLR)=205,2; p-valor=0,0029; R² corregido=0,1045

Se determinó que las tres únicas variables de tratamiento que presentaron asociación estadísticamente significativa con la no aparición de HP fueron la presencia durante el seguimiento de tratamiento con BOS (OR 3,913; IC95%:1,322-11,58; p<0,02), IPDE-5 (OR 3,747; IC95%: 1,222-11,495; p<0,03) y uso de prostanoides (OR 2,654; IC95%:1,013-6,953; p<0,05).

La interpretación de estos datos es la siguiente:

- **Bosentan**: los pacientes sin tratamiento realizado con BOS presentan 3,9 veces más hipertensión pulmonar que los pacientes tratados con BOS.
- **IPDE-5**: los pacientes sin tratamiento realizado con IPDE-5 presentan 3,7 veces más hipertensión pulmonar que los pacientes que realizaron tratamiento con IPDE-5.
- **Prostanoides**: los pacientes sin realizar tratamiento con prostanoides presentan 2,7 veces más hipertensión pulmonar que los pacientes que realizaron tratamiento con prostanoides.

Figura 15: OR de No presentar Hipertensión Pulmonar



Odds Ratio (IC95%)

Por lo tanto, al ajustar el efecto que produce el uso de IPDE-5 y de prostanoides sobre la hipertensión pulmonar, el OR pasa de 2 puntos, observados en el análisis bivariante inicial, a prácticamente 4 puntos en el análisis multivariante, siendo estadísticamente una OR de 4 muy elevada. Además de los tres tratamientos, los pacientes tratados con Bosentan fueron los que presentaron una OR mejor en cuanto a no desarrollar la presencia de hipertensión pulmonar según los parámetros definidos por el estudio. Dado el solapamiento que se produce del IC95% de los tres tratamientos, no parece ser que existan diferencias ($P > 0,05$) entre las tres OR.

5.3.2. Características ecocardiográficas.

Al valorar los datos ecocardiográficos de los pacientes que realizaron o no tratamiento con BOS respecto a los valores basales de PAPs no se observaron cambios significativos en ambos grupos respecto a los valores iniciales.

Los pacientes que no realizaron tratamiento con BOS presentaron al final del seguimiento un aumento mayor de los valores de presión de la arteria pulmonar sistólica medida por ECO (PAPs cambio $+2,33 \pm 16,6 \text{ mmHg}$ vs $+1,8 \pm 10,3 \text{ mmHg}$ en enfermos tratados), sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Hay que destacar que al inicio del seguimiento, los pacientes con tratamiento con BOS presentaban mejores valores de PAPs ($30,5 \pm 5,3$ mmHg vs $37,9 \pm 15,8$ mmHg; $p < 0,04$) que los pacientes sin tratamiento.

No se observaron diferencias en los porcentajes de FEVI, ni en las cifras de VRT o TAPSE respecto al nivel basal entre los grupos, así como tampoco durante el periodo de seguimiento. Las **tablas 30 a 33** muestran los parámetros ecocardiográficos de ambos grupos al inicio y final del seguimiento.

Tabla 30: Valores de la FEVI en pacientes tratados o no con BOS.

	Con BOS	Sin BOS	P
FEVI Inicial; %.			
N 127	26	101	
Media (DES)	65,5 (7,3)	63,8 (8,2)	
I.C. 95%	(62,6 ; 68,5)	(62,1 ; 65,4)	
Mediana (P25/P75)	67,0 (59,0/70,0)	65,0 (60,0/69,0)	0,2980
FEVI Final; %.			
N 109	34	75	
Media (DES)	62,7 (7,8)	63,7 (8,6)	
I.C. 95%	(60,0 ; 65,5)	(61,7 ; 65,6)	
Mediana (P25/P75)	64,5 (59,0/67,0)	65,0 (60,0/69,0)	0,2976
P-valor vs basal	0,6673	0,6344	

Tabla 31: Valores de PAPs durante el seguimiento de los pacientes tratados o no con BOS.

	Con BOS	Sin BOS	P
PAPs Inicial; mmHg.			
N 82	16	66	
Media (DES)	30,5 (5,3)	37,9 (15,8)	
I.C. 95%	(27,7 ; 33,3)	(34,1 ; 41,8)	
Mediana (P25/P75)	30,0 (26,0/33,5)	35,0 (29,0/40,0)	0,0391
PAPs Final; mmHg.			
N 110	32	78	
Media (DES)	34,4 (18,8)	41,0 (18,6)	
I.C. 95%	(27,7 ; 41,2)	(36,8 ; 45,2)	
Mediana (P25/P75)	28,0 (25,0/39,0)	35,5 (29,0/49,0)	0,0164
P-valor vs basal	0,5259	0,3030	

Tabla 32: VRT al inicio y al final del seguimiento de los pacientes con y sin tratamiento con BOS.

	Con BOS	Sin BOS	P
VRT Inicial			
N 77	20	57	
Media (DES)	1,59 (1,10)	2,05 (1,02)	
I.C. 95%	(1,07 ; 2,10)	(1,78 ; 2,32)	
Mediana (P25/P75)	2,00 (0,00/2,37)	2,30 (2,00/2,60)	0,0500
VRT Final			
N 99	32	67	
Media (DES)	2,29 (0,88)	2,48 (0,86)	
I.C. 95%	(1,97 ; 2,60)	(2,27 ; 2,69)	
Mediana (P25/P75)	2,30 (2,00/2,60)	2,45 (2,19/2,79)	0,0684
P-valor vs basal	0,0701	0,0418	

Tabla 33: Valores de TAPSE al inicio y al final del seguimiento de los pacientes con y sin tratamiento con BOS.

	Con BOS	Sin BOS	P
TAPSE Inicial			
N 35	9	26	
Media (DES)	23,9 (3,0)	21,8 (2,8)	
I.C. 95%	(21,6 ; 26,2)	(20,7 ; 23,0)	
Mediana (P25/P75)	23,0 (22,0/25,0)	22,0 (20,0/24,0)	0,1138
TAPSE Final			
N 77	24	53	
Media (DES)	20,7 (5,0)	21,4 (3,9)	
I.C. 95%	(18,6 ; 22,8)	(20,3 ; 22,4)	
Mediana (P25/P75)	21,0 (19,0/24,0)	22,0 (19,0/24,0)	0,7197
P-valor vs basal	0,5400	0,4944	

Al igual que en el global de la muestra, el porcentaje de pacientes con disfunción diastólica y derrame pericárdico al final del seguimiento fue mayor que al inicio. Los pacientes con BOS no presentaron de manera significativa mayor presencia de disfunción diastólica. En cambio los pacientes sin tratamiento con BOS si presentaron de manera significativa una presencia mayor de disfunción diastólica al final del seguimiento.

Los datos se muestran en la **Tabla 34**.

Tabla 34: Presencia de Disfunción Diastólica al inicio y al final del estudio en pacientes tratados o no con BOS.

	Total	Con BOS	Sin BOS	P
Disfunción Diastólica Inicial (%)				
Sí	23 (13,9%)	4 (12,1%)	19 (14,3%)	1,0000
No	143 (86,1%)	29 (87,9%)	114 (85,7%)	
Disfunción Diastólica Final (%)				
Sí	48 (32,2%)	10 (25,6%)	38 (34,5%)	0,3279
No	101 (67,8%)	29 (74,4%)	72 (65,5%)	
P-valor vs basal	0,0001	0,0833	0,0004	

Respecto a la presencia de derrame pericárdico durante el período de seguimiento de los enfermos, pareció observarse una tendencia no significativa de mayor detección de casos de derrame pericárdico en los pacientes tratados con BOS a diferencia de aquellos enfermos no tratados con BOS.

Estos datos se muestran en la **tabla 35**.

Tabla 35: Presencia de derrame pericárdico al inicio y al final del seguimiento de los pacientes en tratamiento o no con BOS.

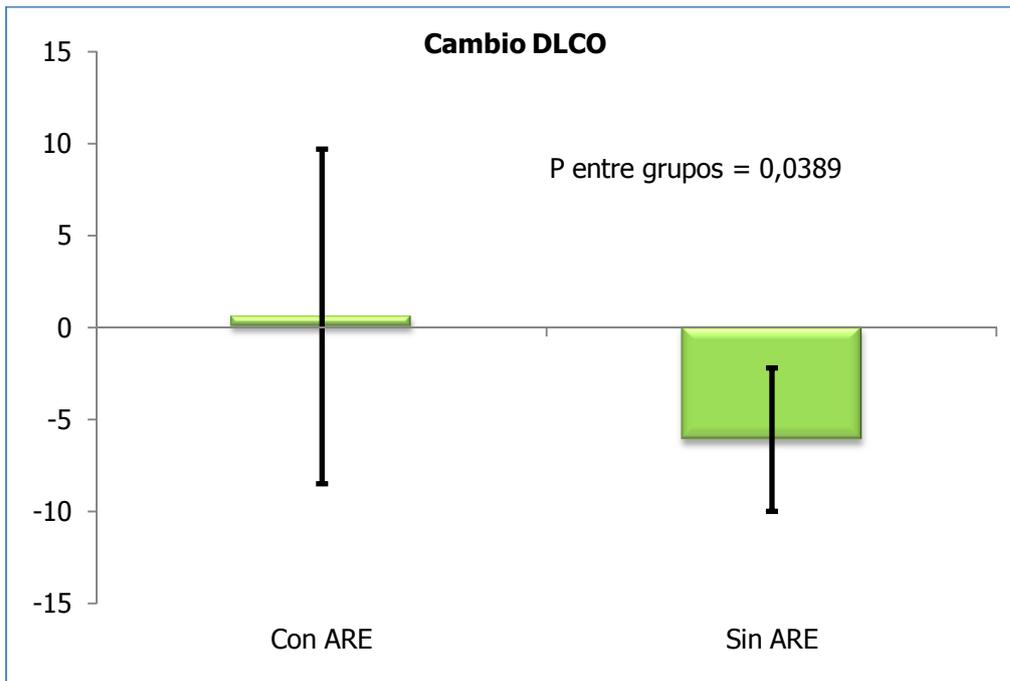
	Total	Con BOS	Sin BOS	P
Derrame Inicial (%)				
Sí	10 (6,0%)	0 (0,0%)	10 (7,5%)	0,2133
No	157 (94,0%)	33 (100,0%)	124 (92,5%)	
Derrame Final (%)				
Sí	17 (11,5%)	5 (12,8%)	12 (11,0%)	0,7733
No	131 (88,5%)	34 (87,2%)	97 (89,0%)	
P-valor vs basal	0,0522	0,0833	0,2059	

5.3.3. Características de la función pulmonar.

El análisis de las pruebas de función pulmonar de los pacientes que habían recibido o no tratamiento con BOS mostró diferencias en los cambios entre grupos de tratamiento en el porcentaje esperado de DLCO.

Durante el seguimiento, los pacientes con BOS mantuvieron los mismos niveles de %DLCO que presentaban al inicio del seguimiento ($61,8 \pm 14\%$ vs $57,3 \pm 20,1$; $p: 0,89$), mientras que los pacientes sin tratamiento con BOS presentaron una caída de los niveles de %DLCO a final del seguimiento ($65,5 \pm 20,2$ vs $60,5 \pm 19,9$; $p < 0,01$); ($p < 0,04$).

Figura 16: Cambio de %DLCO en pacientes tratados o no con ARE (BOS).



También se observó una caída de %KCO al final del seguimiento de los enfermos no tratados con BOS (Δ KCO inicial-final $-7,9 \pm 15,8\%$; $p < 0,0001$) que fue menor en los pacientes tratados con BOS (Δ KCO inicial-final $-3,6 \pm 11,9\%$; $p: 0,12$), pero a diferencia de las cifras de DLCO no se encontraron diferencias entre los grupos de pacientes tratados o no ($p > 0,14$).

Las **tablas 36 a 39** recogen los valores de los parámetros de función respiratoria de ambos grupos de tratamiento.

Tabla 36: Valores de %FVC al inicio y final del seguimiento.

	Total	Con BOS	Sin BOS	P
%FVC Inicial				
N	183	43	140	
Media (DES)	83,5 (19,2)	82,5 (18,2)	83,8 (19,5)	
I.C. 95%	(80,7 ; 86,3)	(76,9 ; 88,1)	(80,5 ; 87,0)	
Mediana (P25/P75)	85,0 (74,0/97,1)	81,0 (74,0/98,4)	85,7 (73,9/96,9)	0,8319
%FVC Final				
N	149	39	110	
Media (DES)	77,8 (21,2)	79,8 (19,0)	77,2 (21,9)	
I.C. 95%	(74,4 ; 81,3)	(73,6 ; 85,9)	(73,0 ; 81,3)	
Mediana (P25/P75)	80,1 (63,2/94,3)	79,6 (66,4/95,0)	80,2 (61,6/94,0)	0,5227
P-valor vs basal	<0,0001	0,0382	<0,0001	

Tabla 37: Valores de DLCO inicial y al final del seguimiento.

	Total	Con BOS	Sin BOS	P
%DLCO Inicial				
N	82	25	57	
Media (DES)	64,4 (18,5)	61,8 (14,0)	65,5 (20,2)	
I.C. 95%	(60,3 ; 68,5)	(56,0 ; 67,6)	(60,2 ; 70,9)	
Mediana (P25/P75)	66,0 (52,0/76,6)	61,5 (54,0/73,0)	68,0 (51,4/79,0)	0,2228

%DLCO Final				
N	92	37	55	
Media (DES)	59,2 (19,9)	57,3 (20,1)	60,5 (19,9)	
I.C. 95%	(55,1 ; 63,3)	(50,6 ; 64,0)	(55,1 ; 65,9)	
Mediana (P25/P75)	62,6 (46,8/73,9)	58,2 (45,1/73,4)	66,1 (48,4/74,0)	0,5424
P-valor vs basal	0,0226	0,8896	0,0026	

Tabla 38: Valores de KCO al inicio y al finalizar el seguimiento.

	Total	Con BOS	Sin BOS	P
%KCO Inicial				
N	145	36	109	
Media (DES)	75,0 (20,0)	70,3 (14,8)	76,6 (21,3)	
I.C. 95%	(71,7 ; 78,3)	(65,3 ; 75,3)	(72,5 ; 80,6)	
Mediana (P25/P75)	74,1 (63,0/87,9)	70,5 (57,0/81,0)	75,0 (64,0/90,0)	0,0948
%KCO Final				
N	128	41	87	
Media (DES)	67,5 (18,7)	66,2 (18,6)	68,1 (18,8)	
I.C. 95%	(64,2 ; 70,8)	(60,3 ; 72,0)	(64,1 ; 72,1)	
Mediana (P25/P75)	67,5 (56,9/79,5)	66,0 (54,5/72,9)	69,0 (57,6/80,7)	0,4482
P-valor vs basal	<0,0001	0,1143	<0,0001	

Tabla 39: Valores de FVC/DLCO al inicio y a la finalización del seguimiento.

	Total	Con BOS	Sin BOS	P
FVC/DLCO Inicial				
N	82	25	57	
Media (DE)	1,39 (0,53)	1,31 (0,54)	1,43 (0,53)	
I.C. 95%	(1,27 ; 1,51)	(1,09 ; 1,54)	(1,29 ; 1,57)	
Mediana (P25/P75)	1,37 (1,13/1,54)	1,27 (1,20/1,46)	1,38 (1,13/1,56)	0,6759
FVC/DLCO Final				
N	92	37	55	
Media (DE)	1,48 (0,59)	1,46 (0,78)	1,50 (0,42)	
I.C. 95%	(1,36 ; 1,61)	(1,20 ; 1,72)	(1,38 ; 1,61)	
Mediana (P25/P75)	1,43 (1,20/1,65)	1,34 (1,14/1,61)	1,44 (1,23/1,66)	0,3811
P-valor vs basal	0,1166	0,3811	0,2007	

Al igual que en la muestra general de los pacientes al inicio y al final del seguimiento, los pacientes tratados y no tratados presentaron al final del seguimiento una caída de los valores de %FVC ($\Delta\%FVC -4,8\pm 12,8\%$; $p < 0,04$ vs $\Delta\%FVC -6,2\pm 14,8\%$; $p < 0,0001$, respectivamente y $p > 0,14$ entre grupos) de manera significativa, sin presentar cambios significativos en la ratio FVC/DLCO ($\Delta FVC/DLCO$ grupo BOS $+0,10\pm 0,49$ y $\Delta FVC/DLCO$ grupo sin BOS $+0,08\pm 0,46$).

6. DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo era determinar si el uso de los antagonistas receptores de la endotelina puede tener un papel protector de desarrollar hipertensión pulmonar en los pacientes tratados con ARE para la prevención secundaria de úlceras digitales asociadas a esclerosis sistémica. También nos marcamos dentro de los objetivos definir si los pacientes que habían realizado tratamiento con ARE presentaban parámetros de mejor pronóstico en las variables de ecocardiografía o de función pulmonar que se han definido como factores predictores de HAP asociada a ES. Por último queríamos determinar si el uso de otros fármacos vasoprotectores podrían tener un efecto preventivo de HP en la esclerosis sistémica.

Nuestros resultados van a favor de un posible papel protector de BOS en el desarrollo de HP valorada por ECO en los pacientes con ES y UD, con una menor prevalencia de HP por ECO en el grupo tratado y una OR ajustada a los diferentes factores de confusión que determina un riesgo 3,9 veces mayor de presentar HP en los pacientes no tratados con BOS.

Antes de ajustar por los diferentes factores de confusión los pacientes en tratamiento con BOS presentaron una prevalencia de HP por ECO de 13,8% vs el 23,7% de los enfermos no tratados, lo que significaba una OR de 0,52 a favor de BOS (IC95%: 0,22 a 1,19). A pesar de no ser una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) dado que el estadístico empleado fue la prueba exacta de Fisher, una diferencia del 10% se puede considerar clínicamente relevante. Al calcular el número de pacientes necesarios en ambos grupos para obtener diferencias significativas en ambos grupos con un poder estadístico del 80%, sería necesario incluir un mínimo de 240 pacientes por grupo. Por lo que podemos hipotetizar que mediante la ampliación de la muestra esta diferencia entre los porcentajes de aparición de hipertensión pulmonar entre ambos grupos podría llegar a la significación estadística.

Otro dato a favor del posible efecto protector de BOS para la aparición de HP en la ES son los resultados aportados por el modelo de regresión logística multivariante, en el que al ajustar por los diferentes factores de confusión tales como los diferentes tratamientos recibidos, se demostró que los enfermos tratados con BOS tenían un

riesgo 3,9 veces menor de presentar HP por ECO que los no tratados a lo largo del seguimiento. Además, al analizar los diferentes parámetros asociados a pronóstico de HP se encontró que los enfermos que habían realizado tratamiento con BOS no presentaban un deterioro del porcentaje esperado de DLCO que si se observó en los enfermos no tratados y en la muestra general ($\Delta\%$ DLCO $+0,6\pm 18,4$ vs $-6,1\pm 13,5$; $p<0,04$). Este dato es muy significativo, dado que la presencia de valores bajos y disminución del % esperado de DLCO se asocia con la presencia de HAP-ES en el futuro[264 271], por lo que evitar el deterioro del porcentaje de DLCO tiene un efecto protector.

No se observaron diferencias en los parámetros ecocardiográficos de los dos grupos excepto una tendencia a mayor frecuencia de disfunción diastólica por ECO al final del seguimiento en los enfermos que no realizaban tratamiento con BOS (14,3% inicial y 34,5% final en grupo sin BOS; $p<0,001$ vs 12,1% inicial y 25,6% final en grupo con BOS; $p=0,083$) pero sin encontrarse diferencias entre los grupos (Δ grupo no BOS vs grupo BOS; $p 0,33$).

La presencia de todos estos datos favorecen la realización de un estudio aleatorizado para confirmar los resultados, en el que los factores de confusión estuviesen balanceados entre los grupos de estudio.

La alteración de la microcirculación es fundamental en la esclerosis sistémica, ya que define gran parte de la patogenia de la enfermedad, así como el origen de muchas de sus complicaciones. La lesión de la célula endotelial asociada a la sobreproducción de la endotelina-1 es sin duda uno de los factores con mayor importancia dentro de la alteración microvascular presente[103]. Por lo tanto, el bloqueo de la acción de la ET-1 sobre sus receptores ETRA y ETRB mediante el uso de antagonistas de los receptores de la endotelina, además de demostrar ser útil para el tratamiento de algunas complicaciones de la enfermedad como la HAP-ES[447], podría tener un efecto protector para evitar el desarrollo de complicaciones vasculares en los enfermos tratados.

Hasta el momento actual solamente se ha realizado un ensayo clínico en el que se evidenció que bosentan prevenía la aparición de nuevas úlceras en pacientes con esclerosis sistémica que previamente habían presentado UD.

En un primer ensayo clínico prospectivo, doble-ciego y randomizado de 16 semanas de duración para comprobar la eficacia de BOS para prevenir UD, Korn y colaboradores aleatorizaron a 79 pacientes con ES e historia de UD en los cuales administraron tratamiento con BOS frente a 43 pacientes que recibieron placebo[237]. En el momento basal el 63% de los pacientes con BOS, y el 55,8% de pacientes con placebo presentaban UD. Al finalizar el estudio, los autores describen una incidencia menor de UD los pacientes tratados en comparación con los tratados con placebo, con una media de nuevas UD de 1,4 en el grupo BOS vs 2,7 en el grupo placebo ($p < 0,01$), siendo mayor la efectividad en el subgrupo de pacientes con EScd. A diferencia de nuestro trabajo, no encuentran diferencias en el porcentaje de pacientes con EScd y EScl entre ambos grupos así como tampoco encuentran diferencias con las terapias concomitantes que realizaban los pacientes.

Posteriormente otro ensayo clínico aleatorizado y doble-ciego de 24 semanas de duración en 188 pacientes con ES y al menos una UD activa[537] demostró la presencia de un número menor de UD en los pacientes tratados con BOS, con una reducción del 30% en la incidencia de nuevas UD respecto a placebo (media de nuevas UD $1,9 \pm 0,2$ vs $2,7 \pm 0,3$; $p = 0,04$).

Un meta-análisis reciente de ambos trabajos demuestra la eficacia de BOS en la prevención de UD al presentar los pacientes tratados con BOS una reducción estadísticamente significativa de aparición de nuevas UD (diferencia de medias estandarizada (SMD) $-0,34$ {IC95% $-0,57, -0,11$ }; $p = 0,004$). Estos resultados favorecieron la indicación por parte de la EMA de BOS para la prevención secundaria de UD en la ES, siendo además el tratamiento recomendado del grupo EUSTAR para la prevención de UD en pacientes con esclerosis sistémica[410]. En estos dos ECA no se analizaron la presencia de otras complicaciones vasculares o parámetros predictores de HP.

No existen otros ECA o estudios comparativos que analicen la prevención secundaria o primaria de otras complicaciones microvasculares de la ES con ARE u otros fármacos,

siendo nuestro trabajo retrospectivo el primero en demostrar una menor riesgo de la presencia de HP valorada por ecocardiografía en los pacientes con ES y UD.

A pesar de no existir trabajos similares al nuestro publicados en la literatura hasta el momento actual, otros autores han analizado si los ARE podían tener un efecto protector sobre la aparición de HP en la ES.

Así, en una comunicación reciente realizada por Romaniello y colaboradores analizan la presencia de HAP y valores de PAPs medida por ecocardiograma en 54 pacientes con ES y UD tratados con BOS sin evidencia previa de HP por ecocardiografía[555]. En éste trabajo se realiza estudio hemodinámico a los pacientes con PAPs ≥ 45 mmHg, estableciéndose el diagnóstico de HAP por CCD. Los autores comparan los valores de PAPs iniciales con los finales no encontrando aumentos significativos de PAPs respecto a las cifras previas al inicio de tratamiento con BOS, diagnosticando mediante CCD solamente a un paciente tratado. Al igual que en nuestro trabajo, los autores no encuentran en los pacientes tratados con BOS un aumento de las cifras de PAPs medidas por ECO al finalizar el estudio ($29 \pm 6,3$ mmHg vs $30 \pm 7,9$ mmHg al final del seguimiento; $p > 0,05$). El número medio de UD que presentaban los pacientes de éste trabajo es similar a nuestra serie de pacientes tratados con BOS ($3,9 \pm 2,2$ vs $3,3 \pm 2,6$), y habían realizado una duración de tratamiento con BOS similar aq nuestra cohorte ($41,4 \pm 18,5$ meses vs $39,6 \pm 35,8$ meses de media). Sin embargo a diferencia de nuestros datos, este grupo no analiza el efecto de la medicación concomitante.

Además los autores tampoco comparan sus datos con un grupo control sin tratamiento con BOS. En nuestro trabajo, al poseer grupo control y al realizar el modelo de análisis multivariante, podemos disminuir el sesgo producido por las otras medicaciones en la presencia y cifras de PAPs. Los autores tampoco comentan los resultados de la función pulmonar, relacionada con la presencia de HP, u otros datos ecocardiográficos. Los autores sin embargo, sí analizan la influencia de los valores de PAPs inicial en la capilaroscopia periungueal, sin encontrar cambios entre los diferentes PE y las cifras de PAPs. Este hallazgo está en consonancia con nuestros datos en que a pesar de que nuestro grupo no analiza los PE de la CP de los pacientes en relación a las cifras de

PAPs, tampoco encontramos diferencias en la CP inicial o final entre el grupo de pacientes tratados respecto los no tratados.

Recientemente se ha publicado un estudio observacional retrospectivo de una cohorte de 89 pacientes con ES en tratamiento con BOS para la prevención de UD en el que se analiza la presencia de diferentes complicaciones (registro CORENTIN)[558]. Los autores encuentran una prevalencia de HP del 3,4%, mucho menor a la estimada por CCD en la mayoría de las series. Este dato se podría interpretar como un papel protector de BOS en la aparición de HP tal y como indican nuestros datos. Sin embargo, a pesar de señalar los autores que BOS se pautó solamente para la prevención de UD y no para el tratamiento de la HP, no tiene confirmación de todos los casos por CCD, no indica los parámetros ecocardiográficos ni si la presencia de HP es anterior al estudio, por lo que no se puede concluir ningún efecto de BOS en esta cohorte a nivel de la HP.

Por lo tanto, hasta el momento actual, no hay evidencia científica respecto al papel preventivo de los ARE en la HP. En cambio sí que existe algún trabajo que estudia la frecuencia y evolución de otras complicaciones vasculares en pacientes con HAP-ES tratados con bosentan. En un estudio en el que se incluyen 30 pacientes con HAP-ES tratados con BOS durante un mínimo de 6 meses y 30 pacientes con ES sin HAP ni tratamiento con BOS (con características similares en cuanto a sexo, edad, tiempo de duración de la enfermedad y forma cutánea de ES) se demostró una menor frecuencia de UD en el grupo tratado con BOS vs los pacientes no tratados (20% vs 53,3%; $p < 0,01$), con una duración media de tratamiento con BOS de $3,6 \pm 2,2$ años. Estos resultados van a favor de que BOS tiene un efecto preventivo para otras complicaciones vasculares como las UD. Sin embargo en éste trabajo no se detalla la frecuencia de UD en los dos grupos, por lo que no podemos saber si la prevención de las UD es primaria o secundaria. Otra limitación es que no detalla la evolución de la HP de los pacientes tratados.

Otro dato interesante a analizar que obtuvimos fue la ausencia significativa de deterioro de porcentaje esperado de DLCO en los pacientes tratados con BOS. Los

trabajos que estudian y analizan los valores de la función respiratoria en los pacientes tratados con BOS para la HAP también son escasos.

Un trabajo reciente en el que se usa BOS para tratar a 10 pacientes con PAPm < 25mmHg, PCP < 15mmHg y esclerosis sistémica[559] al analizarse los parámetros de función pulmonar se demostró que los valores de %DLCO durante los 6 meses de tratamiento no se deterioraban (%DLCO basal 78±9 vs %DLCO período de tratamiento 76±13; p>0,05). Estos datos son similares a los hallados en nuestro grupo. Sin embargo, los autores no incluyen grupo control para comparar los datos con pacientes de características similares no tratados, siendo el número de pacientes tratados escaso.

Los datos más fiables del efecto de BOS sobre la función pulmonar de pacientes con esclerosis sistémica son los que se observan en un ECA diseñado para demostrar el efecto de BOS en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica[551]. A diferencia de nuestros resultados, en este ensayo clínico no se observaron diferencias significativas al año en los valores de %DLCO en el grupo tratamiento y en el grupo control ($\Delta\%$ DLCO BOS -1,3 vs $\Delta\%$ DLCO placebo -0,9; p>0,1) produciéndose caídas de los valores en ambos grupos. Sin embargo el diseño de este ECA estaba realizado para el estudio de la eficacia y seguridad de BOS en pacientes con EPI por lo que ya presentaban valores de %DLCO basales bajos (%DLCO media basal BOS: 45,3±12,5 vs %DLCO media basal placebo: 45,1±12,4), y porcentajes de FVC disminuidos en toda la muestra (%FVC media basal BOS: 67,6±15,8 vs %FVC media placebo: 71,7±14,9). Dado que todos los enfermos incluidos tenían EPI lo más probable es que la caída de la DLCO se justifique por la afección intersticial y que el efecto de BOS en la alteración vascular no sea valorable más aún teniendo en cuenta la duración del ECA (12 meses).

Se ha estudiado el uso de otros fármacos diferentes a los antagonistas receptores de la endotelina en el papel preventivo de la hipertensión pulmonar asociada a la ES, siendo los prostanoides con los que se ha demostrado una mayor evidencia, si bien esta también es escasa. Caramaschi y colaboradores estudian la incidencia de complicaciones vasculares graves (hipertensión pulmonar, crisis renal esclerodérmica

y necrosis digital) de forma retrospectiva en un grupo de 115 pacientes con esclerosis sistémica de un único centro que fueron tratados de manera cíclica con Iloprost para fenómeno de Raynaud severo o úlceras digitales durante un mínimo de 3 años[518]. Además de la tasa de aparición de las nuevas complicaciones vasculares severas, recogen de manera basal y durante el seguimiento los valores de función pulmonar y la PAPs determinada por ECO. También recogen los diferentes tratamientos de los pacientes y los hallazgos de la capilaroscopia periungueal. De los 115 pacientes analizados 10 pacientes estaban además en tratamiento con BOS para HAP-ES o como tratamiento de prevención de UD-ES, 2 con AMB para HAP-ES y uno con sildenafilo además de BOS. Al inicio de tratamiento con ILO ninguno de los pacientes presentaba HAP. Con una duración media del tratamiento de $98,8 \pm 37,5$ meses, los pacientes con ES tratados con iloprost presentan una incidencia de HAP de 0,42 por 100 paciente-años, siendo el diagnóstico de HAP de certeza (mediante CCD). La incidencia de HAP diagnosticada por CCD que reportan los autores es menor que la publicada anteriormente por la cohorte francesa de pacientes con ES (0,61 casos por 100 paciente-años)[259] y menor que los datos recientes de una cohorte italiana (1,02 casos por 100 pacientes –años)[466]. Al igual que este estudio, nuestro trabajo va a favor del posible efecto protector de ILO al realizar el modelo de regresión multivariante que mostró en los pacientes que no fueron tratados con prostanoides una OR 2,7 veces mayor ($p < 0,05$) de presentar HP por ECO que los pacientes tratados con prostanoides. A diferencia del grupo de Caramaschi, en nuestro trabajo retrospectivo no se realizó CCD a todos los pacientes con HP por ECO definida según nuestros criterios, por lo que no podemos determinar la incidencia real de HAP que sí determinan los autores del trabajo analizado. Sin embargo el estudio de Caramaschi presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, hay un subgrupo de pacientes con tratamiento con BOS para prevención de UD por lo que desconocemos el posible sesgo producido por el efecto de BOS en la incidencia de HAP de ésta cohorte. Los autores a pesar de recoger datos de función pulmonar y ecocardiográficos no refieren la presencia o no de cambios en el porcentaje esperado de DLCO, ni tampoco en los valores de PAPs. Dado que únicamente someten a CCD a los pacientes con PAPs > 40 mmHg o $\%DLCO < 50$ del esperado, suponemos que los 7 enfermos a los que se les realizó CCD presentaban estos valores pero desconocemos el porcentaje global de los

enfermos que presentaron alteraciones ecocardiográficas o en el porcentaje esperado de DLCO. Tampoco hay información sobre la tasa de falsos positivos dado que no detallan el número total de CCD realizados. Otra limitación del trabajo es la ausencia de un grupo control (sin tratamiento), con todas las limitaciones que implica recoger los datos de manera retrospectiva en este tipo de ensayos. En nuestro trabajo, a diferencia del trabajo anterior, poseemos un grupo control y un análisis multivariante que nos permite determinar con potencia estadística que el efecto protector de ILO es significativo e independientemente de la toma de BOS. En cambio, carecemos de la determinación de incidencia dado el largo periodo de observación y la ausencia de datos homogéneos para la realización del estudio hemodinámico.

En otro ECA cuyo objetivo era comparar el efecto sobre la esclerosis cutánea del tratamiento con ILO nifedipino durante 12 meses [560], se valora también la función pulmonar, hallándose una estabilización de los valores de DLCO en grupo ILO (DLCO basal $53,2 \pm 4,8\%$ vs DLCO a los 12 meses $56 \pm 1,6\%$; $p > 0,05$) y una caída significativa en el grupo de pacientes tratados con nifedipino ($69,6 \pm 7,4\%$ de DLCO basal vs $61,5 \pm 6,5\%$ DLCO a los 12 meses). Sin embargo la validez de estos resultados es muy limitada dado los valores basales heterogéneos entre grupos y el escaso número de pacientes con el que se realiza el análisis (8 pacientes en total). En nuestro trabajo el objetivo principal era valorar la eficacia del tratamiento con BOS, por lo que no analizamos el efecto de los prostanoides en las pruebas de función pulmonar.

Caravita y colaboradores analizaron el impacto del tratamiento del FR con ILO en los valores de PAPs, niveles plasmáticos de NT-proBNP, la FC de la NYHA y en la distancia del test de la marcha de 6 minutos (TM6M) en 17 pacientes con enfermedades del tejido conectivo (14 de ellos con ES)[519]. Tras un seguimiento medio de $8,2 \pm 1,9$ meses los autores encuentran una disminución estadísticamente significativa de la media de PAPs medida por ECO de los pacientes respecto el valor basal ($32,2 \pm 9,2$ mmHg vs $29,2 \pm 7,6$ mmHg; $p < 0,04$) así como un aumento de la media de metros caminados en el TM6M ($407,5 \pm 101,5$ metros vs $448,3 \pm 89,9$ metros; $p < 0,01$), mostrando además una relación directa entre los valores de PAPs y las cifras de NT-proBNP e inversa con los metros caminados en el TM6M. En nuestro trabajo al analizar los datos de tratamiento con BOS, no encontramos diferencias con los parámetros

medios de PAPs por ECO. Nuestro grupo dado la escasez de datos de NT-proBNP y de de TM6M realizados no analizamos los datos dado el escaso potencial estadístico de los resultados.

Otros trabajos a diferencia de los estudios anteriores, no encuentran un posible efecto protector del tratamiento con ILO. Airò y colaboradores también analizan de manera retrospectiva el posible papel de Iloprost como modificador de la esclerosis sistémica y comparan a los pacientes tratados con un grupo control[520]. Estudian el efecto del tratamiento cíclico con ILO en 56 pacientes con ES y lo compara con la evolución que presentan 56 pacientes con ES pareados para la edad, sexo, tipo de ES y tiempo de evolución de la enfermedad. Los autores no encuentran diferencias estadísticas en la presencia de HP a pesar de que 2 pacientes en el grupo control y ninguno en el grupo de ILO desarrollaron HP (probablemente por el escaso poder estadístico del estudio), así como tampoco encuentran diferencias en los valores de funcionalismo pulmonar ni diferencias en la supervivencia de los enfermos tratados vs los no tratados.

En nuestro trabajo dentro de los objetivos secundarios analizamos el papel del tratamiento con Sildenafil, pareciendo ejercer un papel protector de HP medida por ECO. 31 pacientes habían realizado tratamiento con Sildenafil, de los cuales 23 habían realizado de manera previa o concomitante tratamiento con BOS, mientras que 8 nunca habían realizado tratamiento con BOS. Nuestro datos muestran que el tratamiento con Sildenafil implica una OR menor de presentar HP durante el tiempo de seguimiento una vez ajustado los datos en el análisis multivariante, con un riesgo en los pacientes no tratados de posible hipertensión pulmonar 3,75 veces mayor (IC95% 1,22 a 11,49; $p < 0,03$). Como hemos señalado, únicamente 8 pacientes no habían presentado tratamiento previo con BOS, por lo que a pesar de la significación estadística, los datos no son tan robustos como los obtenidos al analizar el objetivo primario. No existen hasta el momento actual trabajos publicados que muestren el posible papel de Sildenafil como protector de la HAP asociada a ES. Únicamente existe un trabajo en el que se estudia el efecto de Sildenafil en pacientes con ES y HAP. En este trabajo se incluyen 16 pacientes que presentaban HAP-ES tratados con 75mg al día de Sildenafil durante 3 meses[561], los autores muestran que ninguno de los pacientes tratados presentó nuevas UD durante el tratamiento con sildenafil, a

pesar de que 11 de ellos presentaban UD al inicio del tratamiento. 7 pacientes (43%) experimentaron la cura total de la UD y el resto de los pacientes mejoría en ellas. Los autores no detallan suficientemente las características de los pacientes (por ejemplo el 100% de los pacientes presentaba EPI, sin detallar el grado de ésta) y tampoco tienen un grupo control para comprobar los resultados, por lo que es difícil que podamos concluir en base a los datos aportados el efecto de sildenafil como protector de UD.

Los trabajos publicados en los que se ha utilizado sildenafil para valorar su efecto en las UD y el FR asociado a la ES, si bien tiene un efecto curativo, no se ha demostrado su eficacia para prevenir la aparición de UD[530].

Algunos autores han intentado prevenir la aparición de HAP en la ES mediante otros fármacos que no intervendrían de manera tan directa en la cascada de la microcirculación. Beretta y colaboradores analizaron retrospectivamente a 61 mujeres con ES sin signos de HP por ecocardiograma (PAPs < 35mmHg) en el momento de la menopausia que recibían o no terapia hormonal sustitutiva (THS)[562], encontraron que ninguna de las 20 pacientes (32,8%) tratadas con THS durante una media de $6,7 \pm 3,7$ años presentaba HP tras un seguimiento de $7,2 \pm 3,5$ años. En cambio 8 de las 41 pacientes (19,5%) no tratadas después de un tiempo de seguimiento similar ($7,5 \pm 3,9$ años; $p < 0,04$) presentan HP. No se observó diferencias entre la edad, el tipo de autoAC específico de ES, tiempo de evolución de la enfermedad o la presencia de tratamientos concomitantes. Tampoco encuentran diferencias en los datos basales de porcentaje de DLCO entre grupos, sin definir los datos al final de seguimiento, aunque refieren una caída de los valores del porcentaje esperado de DLCO en los pacientes con HP diagnosticada por ecocardiograma. A diferencia de nuestro trabajo, los autores únicamente pueden extraer escasas conclusiones dado el grupo homogéneo en el que realizan el tratamiento (mujeres postmenopáusicas).

A pesar de los prometedores datos de nuestros resultados en cuanto al posible papel preventivo de los ARE sobre la HP, concretamente BOS, reconocemos que nuestro estudio posee varias limitaciones. Al ser un trabajo retrospectivo, presentamos las limitaciones habituales de éste tipo de trabajos como son el sesgo de la recogida de información no controlada (recogida de las historias clínicas de los pacientes durante

el tiempo de seguimiento) por lo que medimos de manera indirecta el riesgo de la enfermedad y al igual que en otros estudios retrospectivos el diseño de trabajos caso-control no permite valorar el efecto de variables intermedias o modificadas en el tiempo. Sin embargo, dado los resultados que hemos obtenido sería interesante realizar un estudio aleatorizado y controlado en el que los factores de confusión estuviesen balanceados entre los grupo de estudio para confirmar nuestros resultados. En esta recogida de datos retrospectiva, tampoco hemos incluido factores epidemiológicos que quizás tengan un papel en la aparición de la lesión microvascular, como es el hábito tabáquico o la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Nuestro objetivo no era demostrar la importancia de estos factores en daño de la microcirculación de los pacientes con ES, sino determinar si el uso de un grupo terapéutico podría ser de utilidad para prevenir un tipo de complicación vascular severa en los enfermos con ES como es la hipertensión pulmonar. Además estos factores no parecen influenciar en la aparición de HP.

También hay que señalar que la definición de hipertensión pulmonar se ha realizado mediante el hallazgo de datos ecocardiográficos sugestivos de esta complicación, en vez de utilizar como herramienta diagnóstica el CCD. Sin embargo estudios paralelos de ECO con CCD han mostrado una correlación lineal mediante al PAPs utilizada, así como los valores de VRT con la PAPm medida por estudio hemodinámico[563]. A pesar de que nuestro punto de corte es el más comúnmente utilizado en los estudios que emplean ECO para la determinación de HP en la esclerosis sistémica, no podemos excluir los posibles falsos positivos que podrían presentar nuestros pacientes. Sin embargo la mayoría de grupos utilizan la ECO para estimar la HP, y el único trabajo publicado hasta el momento actual que estima la tasa real de falsos positivos y negativos al cateterizar a todos los enfermos con es el estudio DETECT[254].

Otra limitación de nuestro trabajo es que únicamente analizamos en ambas cohortes a pacientes con UD, por lo que desconocemos si estos datos se pueden extrapolar a pacientes que no padezcan UD. Los motivos de utilizar únicamente a los pacientes con UD fueron básicamente dos: en primer lugar la indicación legal de BOS, un ARE, es únicamente la prevención de UD en pacientes con ES que habían padecido episodios previamente, o para el tratamiento de la HAP-ES. Cómo el objetivo del trabajo era

demostrar la prevención de HAP, no se incluyó a los pacientes que utilizaron BOS para esta complicación por lo que retrospectivamente el único grupo que podíamos analizar para detectar o no la protección de la HP con BOS eran enfermos con UD. El segundo motivo es que al comparar enfermos con UD tratados con BOS, el grupo no tratado al presentar UD presentaría una características similares al grupo de tratamiento y por tanto ser más homogéneos con el resto de factores de riesgo, sobre todo con el de presentar complicaciones vasculares graves. Sin embargo y tal y como revela el análisis, dado a que el grupo con UD tratado con BOS debuto antes y presentó mas UD, probablemente nos indica que presentaban un riesgo mayor de presentar otras complicaciones vasculares graves, por lo que el efecto protector de BOS en un ECA controlado quizás mostraría ante grupos similares balanceados una mayor protección de ésta complicación.

A pesar de no analizar a enfermos con UD, es probable que aquellos enfermos sin UD presenten un menor riesgo de presentar complicaciones vasculares graves, sin embargo el componente vasoconstrictor de la enfermedad existe, por lo que el papel protector de BOS que hayamos en nuestro trabajo con pacientes con UD sea también posible en pacientes con esclerosis sistémica sin presencia de UD.

Otra limitación de nuestro trabajo es que no recogemos los valores de NT-proBNP de los pacientes tratados o no tratados con BOS. El NT-proBNP se relaciona con el pronóstico y la aparición de HAP en los pacientes con ES[[476-478](#)]. Pero el conocimiento de su utilidad es reciente y su determinación es restringida en muchos centros. En nuestra cohorte retrospectiva de pacientes con UD-ES solamente teníamos los valores de NT-proBNP basal de únicamente 2 y 5 pacientes tratados o no con BOS, por lo que decidimos no incluir estos datos dado la escasez de información y conclusiones que aportarían. Sin embargo dado los valores obtenidos con el porcentaje esperado de DLCO en los enfermos tratados con BOS, sería interesante en un futuro analizar los valores de NT-proBNP en una cohorte similar a la nuestra. Aunque parece existir una correlación inversa entre valores de DLCO y NT-proBNP y la presencia de HAP[[274](#) [275](#) [481](#)], la evidencia actual sobre el papel de la DLCO en el pronóstico de la HAP-ES sigue siendo mucho mayor[[264](#) [274](#) [478](#)], por lo que la

estabilización de sus valores, tal y como demuestra nuestro trabajo, podría traducir una mejor evolución de la enfermedad.

Otra limitación del trabajo es el escaso número de CP de las que disponemos al final del seguimiento en pacientes tratados (3) y no tratados (23). Este hecho nos invalida en gran medida la comparación con los datos iniciales de la CP de los tratados (4) respecto los no tratados (124). Los datos de la capilaroscopia no son suficientes para saber si el BOS modifica el patrón capilaroscópico a lo largo del seguimiento. Algunos autores han evidenciado una relación entre pérdida de densidad y parámetros hemodinámicos pacientes con ES y HAP[[276](#) [277](#)], sin embargo en nuestro trabajo no observamos diferencias en la CP de los pacientes tratados o no, pero esta observación está limitada por el bajo número de CP en nuestro estudio.

Por último, nuestro estudio no analiza la mortalidad de los pacientes tratados respecto los no tratados, hecho que también hubiese sido interesante de analizar en ambos grupos para si existían diferencias en las supervivencias de ambos grupos.

En resumen, nuestro trabajo demuestra el posible efecto protector de una complicación vascular severa como es la hipertensión pulmonar mediante el análisis de PAPs por ecocardiograma, en un grupo de pacientes tratados con BOS para la prevención secundaria de úlceras digitales. También demostramos que los pacientes tratados con BOS no presentan disminuciones en las cifras de porcentaje de DLCO esperado, a diferencia de los enfermos no tratados. Dado la asociación de la disminución del porcentaje esperado de DLCO se asocia a un mayor riesgo de presentar HAP-ES, el no empeoramiento de estos valores se podría interpretar como una disminución del riesgo respecto el grupo control sin tratamiento, que presentaba una disminución del porcentaje esperado de DLCO al final del seguimiento. Por último el uso de prostanoïdes o IPDE-5 también puede tener un efecto protector de la HAP-ES al estudiar los valores por ECO de la PAPs de los pacientes tratados respecto a los no tratados durante el seguimiento.

Dado los datos resultantes del estudio sería recomendado y necesario la realización de un ECA controlado y randomizado a doble-ciego para determinar la potencia del BOS para prevenir a los pacientes de presentar HAP-ES, dado las implicaciones terapéuticas

y de cambio de pronóstico que significaría para los pacientes afectados de esclerosis sistémica.

7. CONCLUSIONES

- 1- Los pacientes con esclerosis sistémica y úlceras digitales tratados con Bosentan presentaban un mayor porcentaje de esclerosis sistémica con afectación cutánea difusa, eran más jóvenes al inicio del fenómeno de Raynaud, en el diagnóstico de la ES y de presentación de UD. También presentaron mayor número de episodios de UD que los pacientes no tratados con bosentan.
- 2- El porcentaje de pacientes con hipertensión pulmonar evaluada por ecocardiografía (PAPs) en los pacientes con esclerosis sistémica y úlceras digitales tratados con Bosentan es menor que el de los pacientes no tratados. Esta diferencia no es estadísticamente significativa pero si clínicamente significativa. Es probable que al aumentar el tamaño muestral la diferencia pasase a ser estadísticamente significativa.
- 3- Los pacientes con esclerosis sistémica y úlceras digitales tratados con antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentan) presentan un riesgo relativo menor de presentar hipertensión pulmonar estimada por ecocardiograma respecto los pacientes no tratados durante el seguimiento de la enfermedad de manera estadísticamente significativa.
- 4- Los pacientes con esclerosis sistémica y úlceras digitales tratados con prostanoides o inhibidores de la fosfodiesterasa 5 presentan de manera estadísticamente significativa un riesgo menor de presentar hipertensión pulmonar por ecocardiografía que los enfermos no tratados.
- 5- Excepto para bosentan, prostanoides o IPDE-5, el análisis multivariante no encontró diferencias entre la exposición a otros tratamientos o la presencia de HP estimada por ecocardiografía.

- 6- Los pacientes con esclerosis sistémica y úlceras digitales de la muestra presentaron de manera significativa valores mayores de VRT, mayor frecuencia de derrame pericárdico y mayor frecuencia de disfunción diastólica al final del seguimiento respecto al inicio. Sin embargo no presentaron cambios significativos en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los valores de PAPs o los valores de TAPSE.

- 7- Los pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentan) presentan menor frecuencia de disfunción diastólica medida por ecocardiograma a lo largo de la enfermedad que los pacientes no tratados. Sin embargo no existen diferencias estadísticas entre los grupos.

- 8- Los pacientes con esclerosis sistémica y úlceras digitales tratados con antagonistas receptores de la endotelina (bosentan) conservan los porcentajes de valores esperados de DLCO, mientras que los pacientes sin tratamiento con bosentan presentan una caída estadísticamente significativa de los valores del porcentaje esperado de la DLCO. Dado que tanto los valores bajos de DLCO como la disminución de la DLCO a lo largo del seguimiento se correlaciona con una mayor incidencia de HP se puede considerar que el BOS tiene un factor protector para el desarrollo de HP.

- 9- El global de la muestra de los pacientes con esclerosis sistémica y úlceras digitales presentaron de manera significativa peores porcentajes esperados de FVC, DLCO y KCO al final respecto al inicio del estudio, aunque los pacientes tratados con BOS no presentaron empeoramientos significativos de los valores de DLCO y de KCO.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Steen VD, Oddis CV, Conte CG, et al. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis and rheumatism* 1997;**40**(3):441-5
2. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2008;**37**(4):223-35 doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.05.003[published Online First: Epub Date]].
3. Silman A, Jannini S, Symmons D, et al. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *British journal of rheumatology* 1988;**27**(4):286-90
4. Roberts-Thomson PJ, Jones M, Hakendorf P, et al. Scleroderma in South Australia: epidemiological observations of possible pathogenic significance. *Internal medicine journal* 2001;**31**(4):220-9
5. Arias-Nunez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine* 2008;**87**(5):272-80 doi: 10.1097/MD.0b013e318189372f[published Online First: Epub Date]].
6. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2005;**34**(5):714-20 doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.09.001[published Online First: Epub Date]].
7. Rodnan GP, Benedek TG. An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Annals of internal medicine* 1962;**57**:305-19
8. Velayos EE, Masi AT, Stevens MB, et al. The 'CREST' syndrome. Comparison with systemic sclerosis (scleroderma). *Archives of internal medicine* 1979;**139**(11):1240-4
9. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism* 1980;**23**(5):581-90
10. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;**28**(7):1573-6
11. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2005;**35**(1):35-42 doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005[published Online First: Epub Date]].
12. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;**72**(11):1747-55 doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424[published Online First: Epub Date]].
13. Erasmus LD. Scleroderma in goldminers on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *South African journal of laboratory and clinical medicine Suid-Afrikaanse tydskrif vir laboratorium- en kliniekwerk* 1957;**3**(3):209-31
14. Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Nizdo EH, et al. Silica, silicosis, and progressive systemic sclerosis. *British journal of industrial medicine* 1985;**42**(12):838-43
15. Hausteин UF, Ziegler V. Environmentally induced systemic sclerosis-like disorders. *International journal of dermatology* 1985;**24**(3):147-51
16. Sanchez-Roman J, Wichmann I, Salaberri J, et al. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica. *Annals of the rheumatic diseases* 1993;**52**(7):534-8
17. Owens GR, Medsger TA. Systemic sclerosis secondary to occupational exposure. *The American journal of medicine* 1988;**85**(1):114-6
18. Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA, Jr., et al. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miners' pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Annals of internal medicine* 1967;**66**(2):323-34
19. Ward AM, Udnoon S, Watkins J, et al. Immunological mechanisms in the pathogenesis of vinyl chloride disease. *British medical journal* 1976;**1**(6015):936-8

20. Walder G. Solvents and Scleroderma. *Lancet* 1965;**2**(7409):436-7
21. Brasington RD, Jr., Thorpe-Swenson AJ. Systemic sclerosis associated with cutaneous exposure to solvent: case report and review of the literature. *Arthritis and rheumatism* 1991;**34**(5):631-3
22. Yamakage A, Ishikawa H, Saito Y, et al. Occupational scleroderma-like disorder occurring in men engaged in the polymerization of epoxy resins. *Dermatologica* 1980;**161**(1):33-44
23. Finch WR, Rodnan GP, Buckingham RB, et al. Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol* 1980;**7**(5):651-9
24. Silver RM, Heyes MP, Maize JC, et al. Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. *The New England journal of medicine* 1990;**322**(13):874-81 doi: 10.1056/NEJM199003293221302[published Online First: Epub Date]].
25. Aeschlimann A, de Truchis P, Kahn MF. Scleroderma after therapy with appetite suppressants. Report on four cases. *Scandinavian journal of rheumatology* 1990;**19**(1):87-90
26. Palestine RF, Millns JL, Spigel GT, et al. Skin manifestations of pentazocine abuse. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1980;**2**(1):47-55
27. Rose T, Nothjunge J, Schlote W. Familial occurrence of dermatomyositis and progressive scleroderma after injection of a local anaesthetic for dental treatment. *European journal of pediatrics* 1985;**143**(3):225-8
28. Aragona P, Magazzu G, Macchia G, et al. Presence of antibodies against *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1999;**26**(6):1306-11
29. Zhou YF, Shou M, Harrell RF, et al. Chronic non-vascular cytomegalovirus infection: effects on the neointimal response to experimental vascular injury. *Cardiovascular research* 2000;**45**(4):1019-25
30. Presti RM, Pollock JL, Dal Canto AJ, et al. Interferon gamma regulates acute and latent murine cytomegalovirus infection and chronic disease of the great vessels. *The Journal of experimental medicine* 1998;**188**(3):577-88
31. Vaughan JH, Shaw PX, Nguyen MD, et al. Evidence of activation of 2 herpesviruses, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus, in systemic sclerosis and normal skins. *J Rheumatol* 2000;**27**(3):821-3
32. Lunardi C, Dolcino M, Peterlana D, et al. Antibodies against human cytomegalovirus in the pathogenesis of systemic sclerosis: a gene array approach. *PLoS medicine* 2006;**3**(1):e2 doi: 10.1371/journal.pmed.0030002[published Online First: Epub Date]].
33. Hamamdzic D, Harley RA, Hazen-Martin D, et al. MCMV induces neointima in IFN-gammaR^{-/-} mice: intimal cell apoptosis and persistent proliferation of myofibroblasts. *BMC musculoskeletal disorders* 2001;**2**:3
34. Ferri C, Zakrzewska K, Longombardo G, et al. Parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients. *Clinical and experimental rheumatology* 1999;**17**(6):718-20
35. Ferri C, Longombardo G, Azzi A, et al. Parvovirus B19 and systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology* 1999;**17**(2):267-8
36. Cobeta-Garcia JC, Rodilla F. Antinucleolar antibodies and parvovirus B19 arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 2000;**18**(4):537
37. Altschuler EL. The historical record is consistent with the recent finding of parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients. *Clinical and experimental rheumatology* 2001;**19**(2):228
38. Hamamdzic D, Kasman LM, LeRoy EC. The role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology* 2002;**14**(6):694-8
39. Gourley M, Miller FW. Mechanisms of disease: Environmental factors in the pathogenesis of rheumatic disease. *Nature clinical practice Rheumatology* 2007;**3**(3):172-80 doi: 10.1038/ncprheum0435[published Online First: Epub Date]].

40. Arnett FC, Howard RF, Tan F, et al. Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis and rheumatism* 1996;**39**(8):1362-70
41. Silman AJ, Howard Y, Hicklin AJ, et al. Geographical clustering of scleroderma in south and west London. *British journal of rheumatology* 1990;**29**(2):93-6
42. Thompson AE, Pope JE. Increased prevalence of scleroderma in southwestern Ontario: a cluster analysis. *J Rheumatol* 2002;**29**(9):1867-73
43. Valesini G, Litta A, Bonavita MS, et al. Geographical clustering of scleroderma in a rural area in the province of Rome. *Clinical and experimental rheumatology* 1993;**11**(1):41-7
44. Lambert NC, Distler O, Muller-Ladner U, et al. HLA-DQA1*0501 is associated with diffuse systemic sclerosis in Caucasian men. *Arthritis and rheumatism* 2000;**43**(9):2005-10 doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<2005::AID-ANR11>3.0.CO;2-#[published Online First: Epub Date]].
45. Kuwana M, Inoko H, Kameda H, et al. Association of human leukocyte antigen class II genes with autoantibody profiles, but not with disease susceptibility in Japanese patients with systemic sclerosis. *Internal medicine* 1999;**38**(4):336-44
46. Gilchrist FC, Bunn C, Foley PJ, et al. Class II HLA associations with autoantibodies in scleroderma: a highly significant role for HLA-DP. *Genes and immunity* 2001;**2**(2):76-81 doi: 10.1038/sj.gene.6363734[published Online First: Epub Date]].
47. Arnett FC, Gourh P, Shete S, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;**69**(5):822-7 doi: 10.1136/ard.2009.111906[published Online First: Epub Date]].
48. Zhou X, Lee JE, Arnett FC, et al. HLA-DPB1 and DPB2 are genetic loci for systemic sclerosis: a genome-wide association study in Koreans with replication in North Americans. *Arthritis and rheumatism* 2009;**60**(12):3807-14 doi: 10.1002/art.24982[published Online First: Epub Date]].
49. Radstake TR, Gorlova O, Rueda B, et al. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nature genetics* 2010;**42**(5):426-9 doi: 10.1038/ng.565[published Online First: Epub Date]].
50. Gourh P, Agarwal SK, Martin E, et al. Association of the C8orf13-BLK region with systemic sclerosis in North-American and European populations. *Journal of autoimmunity* 2010;**34**(2):155-62 doi: 10.1016/j.jaut.2009.08.014[published Online First: Epub Date]].
51. Bossini-Castillo L, Broen JC, Simeon CP, et al. A replication study confirms the association of TNFSF4 (OX40L) polymorphisms with systemic sclerosis in a large European cohort. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;**70**(4):638-41 doi: 10.1136/ard.2010.141838[published Online First: Epub Date]].
52. Ito I, Kawaguchi Y, Kawasaki A, et al. Association of a functional polymorphism in the IRF5 region with systemic sclerosis in a Japanese population. *Arthritis and rheumatism* 2009;**60**(6):1845-50 doi: 10.1002/art.24600[published Online First: Epub Date]].
53. Dieude P, Guedj M, Wipff J, et al. Association between the IRF5 rs2004640 functional polymorphism and systemic sclerosis: a new perspective for pulmonary fibrosis. *Arthritis and rheumatism* 2009;**60**(1):225-33 doi: 10.1002/art.24183[published Online First: Epub Date]].
54. Dieude P, Guedj M, Wipff J, et al. STAT4 is a genetic risk factor for systemic sclerosis having additive effects with IRF5 on disease susceptibility and related pulmonary fibrosis. *Arthritis and rheumatism* 2009;**60**(8):2472-9 doi: 10.1002/art.24688[published Online First: Epub Date]].
55. Rueda B, Gourh P, Broen J, et al. BANK1 functional variants are associated with susceptibility to diffuse systemic sclerosis in Caucasians. *Annals of the rheumatic*

- diseases 2010;**69**(4):700-5 doi: 10.1136/ard.2009.118174[published Online First: Epub Date]].
56. Dieude P, Wipff J, Guedj M, et al. BANK1 is a genetic risk factor for diffuse cutaneous systemic sclerosis and has additive effects with IRF5 and STAT4. *Arthritis and rheumatism* 2009;**60**(11):3447-54 doi: 10.1002/art.24885[published Online First: Epub Date]].
 57. Tsuchiya N, Kawasaki A, Hasegawa M, et al. Association of STAT4 polymorphism with systemic sclerosis in a Japanese population. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;**68**(8):1375-6 doi: 10.1136/ard.2009.111310[published Online First: Epub Date]].
 58. Abdallah AM, Renzoni EA, Anevclavis S, et al. A polymorphism in the promoter region of the CD86 (B7.2) gene is associated with systemic sclerosis. *International journal of immunogenetics* 2006;**33**(3):155-61 doi: 10.1111/j.1744-313X.2006.00580.x[published Online First: Epub Date]].
 59. Dieude P, Guedj M, Wipff J, et al. The PTPN22 620W allele confers susceptibility to systemic sclerosis: findings of a large case-control study of European Caucasians and a meta-analysis. *Arthritis and rheumatism* 2008;**58**(7):2183-8 doi: 10.1002/art.23601[published Online First: Epub Date]].
 60. Dieude P, Guedj M, Truchetet ME, et al. Association of the CD226 Ser(307) variant with systemic sclerosis: evidence of a contribution of costimulation pathways in systemic sclerosis pathogenesis. *Arthritis and rheumatism* 2011;**63**(4):1097-105 doi: 10.1002/art.30204[published Online First: Epub Date]].
 61. Ito I, Kawaguchi Y, Kawasaki A, et al. Association of the FAM167A-BLK region with systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2010;**62**(3):890-5 doi: 10.1002/art.27303[published Online First: Epub Date]].
 62. Takeuchi F, Nabeta H, Fussel M, et al. Association of the TNFa13 microsatellite with systemic sclerosis in Japanese patients. *Annals of the rheumatic diseases* 2000;**59**(4):293-6
 63. Sato H, Lagan AL, Alexopoulou C, et al. The TNF-863A allele strongly associates with anticentromere antibody positivity in scleroderma. *Arthritis and rheumatism* 2004;**50**(2):558-64 doi: 10.1002/art.20065[published Online First: Epub Date]].
 64. Tolusso B, Fabris M, Caporali R, et al. -238 and +489 TNF-alpha along with TNF-RII gene polymorphisms associate with the diffuse phenotype in patients with Systemic Sclerosis. *Immunology letters* 2005;**96**(1):103-8 doi: 10.1016/j.imlet.2004.08.002[published Online First: Epub Date]].
 65. Broen J, Gourh P, Rueda B, et al. The FAS -670A>G polymorphism influences susceptibility to systemic sclerosis phenotypes. *Arthritis and rheumatism* 2009;**60**(12):3815-20 doi: 10.1002/art.24964[published Online First: Epub Date]].
 66. Liakouli V, Manetti M, Pacini A, et al. The -670G>A polymorphism in the FAS gene promoter region influences the susceptibility to systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;**68**(4):584-90 doi: 10.1136/ard.2008.088989[published Online First: Epub Date]].
 67. Granel B, Allanore Y, Chevillard C, et al. IL13RA2 gene polymorphisms are associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;**33**(10):2015-9
 68. Granel B, Chevillard C, Allanore Y, et al. Evaluation of interleukin 13 polymorphisms in systemic sclerosis. *Immunogenetics* 2006;**58**(8):693-9 doi: 10.1007/s00251-006-0135-0[published Online First: Epub Date]].
 69. Tan FK, Stivers DN, Foster MW, et al. Association of microsatellite markers near the fibrillin 1 gene on human chromosome 15q with scleroderma in a Native American population. *Arthritis and rheumatism* 1998;**41**(10):1729-37 doi: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1729::AID-ART5>3.0.CO;2-8[published Online First: Epub Date]].
 70. Wipff J, Giraud M, Sibilia J, et al. Polymorphic markers of the fibrillin-1 gene and systemic sclerosis in European Caucasian patients. *J Rheumatol* 2008;**35**(4):643-9

71. Lemaire R, Bayle J, Lafyatis R. Fibrillin in Marfan syndrome and tight skin mice provides new insights into transforming growth factor-beta regulation and systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology* 2006;**18**(6):582-7 doi: 10.1097/01.bor.0000245719.64393.57[published Online First: Epub Date]].
72. Crilly A, Hamilton J, Clark CJ, et al. Analysis of transforming growth factor beta1 gene polymorphisms in patients with systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2002;**61**(8):678-81
73. Ohtsuka T, Yamakage A, Yamazaki S. The polymorphism of transforming growth factor-beta1 gene in Japanese patients with systemic sclerosis. *The British journal of dermatology* 2002;**147**(3):458-63
74. Sugiura Y, Banno S, Matsumoto Y, et al. Transforming growth factor beta1 gene polymorphism in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003;**30**(7):1520-3
75. Lee EB, Kim JY, Lee YJ, et al. Transforming growth factor-beta1 polymorphisms in Korean patients with systemic sclerosis. *Tissue antigens* 2004;**63**(5):491-5 doi: 10.1111/j.1399-0039.2004.00185.x[published Online First: Epub Date]].
76. Fonseca C, Lindahl GE, Ponticos M, et al. A polymorphism in the CTGF promoter region associated with systemic sclerosis. *The New England journal of medicine* 2007;**357**(12):1210-20 doi: 10.1056/NEJMoa067655[published Online First: Epub Date]].
77. Rueda B, Broen J, Simeon C, et al. The STAT4 gene influences the genetic predisposition to systemic sclerosis phenotype. *Human molecular genetics* 2009;**18**(11):2071-7 doi: 10.1093/hmg/ddp119[published Online First: Epub Date]].
78. Rueda B, Simeon C, Hesselstrand R, et al. A large multicentre analysis of CTGF -945 promoter polymorphism does not confirm association with systemic sclerosis susceptibility or phenotype. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;**68**(10):1618-20 doi: 10.1136/ard.2008.100180[published Online First: Epub Date]].
79. Gourh P, Agarwal SK, Divecha D, et al. Polymorphisms in TBX21 and STAT4 increase the risk of systemic sclerosis: evidence of possible gene-gene interaction and alterations in Th1/Th2 cytokines. *Arthritis and rheumatism* 2009;**60**(12):3794-806 doi: 10.1002/art.24958[published Online First: Epub Date]].
80. Avila JJ, Lympny PA, Pantelidis P, et al. Fibronectin gene polymorphisms associated with fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 1999;**20**(1):106-12 doi: 10.1165/ajrcmb.20.1.3232[published Online First: Epub Date]].
81. Wipff J, Kahan A, Hachulla E, et al. Association between an endoglin gene polymorphism and systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology* 2007;**46**(4):622-5 doi: 10.1093/rheumatology/kel378[published Online First: Epub Date]].
82. Fatini C, Gensini F, Sticchi E, et al. High prevalence of polymorphisms of angiotensin-converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) in patients with systemic sclerosis. *The American journal of medicine* 2002;**112**(7):540-4
83. Allanore Y, Borderie D, Lemarechal H, et al. Lack of association of eNOS (G894T) and p22phox NADPH oxidase subunit (C242T) polymorphisms with systemic sclerosis in a cohort of French Caucasian patients. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2004;**350**(1-2):51-5 doi: 10.1016/j.cccn.2004.07.008[published Online First: Epub Date]].
84. Assassi S, Mayes MD, McNearney T, et al. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme in systemic sclerosis. *The American journal of medicine* 2005;**118**(8):907-11 doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.055[published Online First: Epub Date]].

85. Wipff J, Gallier G, Dieude P, et al. Angiotensin-converting enzyme gene does not contribute to genetic susceptibility to systemic sclerosis in European Caucasians. *J Rheumatol* 2009;**36**(2):337-40 doi: 10.3899/jrheum.080622[published Online First: Epub Date]].
86. Allanore Y, Borderie D, Airo P, et al. Lack of association between three vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and systemic sclerosis: results from a multicenter EUSTAR study of European Caucasian patients. *Annals of the rheumatic diseases* 2007;**66**(2):257-9 doi: 10.1136/ard.2006.054346[published Online First: Epub Date]].
87. Fonseca C, Renzoni E, Sestini P, et al. Endothelin axis polymorphisms in patients with scleroderma. *Arthritis and rheumatism* 2006;**54**(9):3034-42 doi: 10.1002/art.22036[published Online First: Epub Date]].
88. Artlett CM, Cox LA, Jimenez SA. Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis patients by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens. *Arthritis and rheumatism* 2000;**43**(5):1062-7 doi: 10.1002/1529-0131(200005)43:5<1062::AID-ANR16>3.0.CO;2-P[published Online First: Epub Date]].
89. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *The New England journal of medicine* 1998;**338**(17):1186-91 doi: 10.1056/NEJM199804233381704[published Online First: Epub Date]].
90. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;**43**(12 Suppl S):13S-24S doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.029[published Online First: Epub Date]].
91. Abraham DJ, Krieg T, Distler J, et al. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;**48 Suppl 3**:iii3-7 doi: 10.1093/rheumatology/ken481[published Online First: Epub Date]].
92. Drenk F, Deicher HR. Pathophysiological effects of endothelial cytotoxic activity derived from sera of patients with progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1988;**15**(3):468-74
93. Holt CM, Lindsey N, Moulton J, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of vascular endothelium: characterization and pathogenic associations in systemic sclerosis. *Clinical and experimental immunology* 1989;**78**(3):359-65
94. Penning CA, Cunningham J, French MA, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of human vascular endothelium in systemic sclerosis. *Clinical and experimental immunology* 1984;**57**(3):548-56
95. Youinou P, Revelen R, Bordron A. Is antiendothelial cell antibody the murder weapon in systemic sclerosis? *Clinical and experimental rheumatology* 1999;**17**(1):35-6
96. Hill MB, Phipps JL, Cartwright RJ, et al. Antibodies to membranes of endothelial cells and fibroblasts in scleroderma. *Clinical and experimental immunology* 1996;**106**(3):491-7
97. Negi VS, Tripathy NK, Misra R, et al. Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 1998;**25**(3):462-6
98. Garcia de la Pena-Lefebvre P, Chanseaud Y, Tamby MC, et al. IgG reactivity with a 100-kDa tissue and endothelial cell antigen identified as topoisomerase 1 distinguishes between limited and diffuse systemic sclerosis patients. *Clinical immunology* 2004;**111**(3):241-51 doi: 10.1016/j.clim.2004.01.005[published Online First: Epub Date]].
99. Sgonc R, Gruschwitz MS, Dietrich H, et al. Endothelial cell apoptosis is a primary pathogenetic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma. *The Journal of clinical investigation* 1996;**98**(3):785-92 doi: 10.1172/JCI118851[published Online First: Epub Date]].

100. Bordron A, Dueymes M, Levy Y, et al. The binding of some human antiendothelial cell antibodies induces endothelial cell apoptosis. *The Journal of clinical investigation* 1998;**101**(10):2029-35 doi: 10.1172/JCI2261[published Online First: Epub Date]].
101. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *The New England journal of medicine* 2006;**354**(25):2667-76 doi: 10.1056/NEJMoa052955[published Online First: Epub Date]].
102. Sasaki T, Larsson H, Tisi D, et al. Endostatins derived from collagens XV and XVIII differ in structural and binding properties, tissue distribution and anti-angiogenic activity. *Journal of molecular biology* 2000;**301**(5):1179-90 doi: 10.1006/jmbi.2000.3996[published Online First: Epub Date]].
103. Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis research & therapy* 2007;**9 Suppl 2**:S2 doi: 10.1186/ar2186[published Online First: Epub Date]].
104. Iglarz M, Clozel M. Mechanisms of ET-1-induced endothelial dysfunction. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2007;**50**(6):621-8 doi: 10.1097/FJC.0b013e31813c6cc3[published Online First: Epub Date]].
105. Abraham DJ, Vancheeswaran R, Dashwood MR, et al. Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. *The American journal of pathology* 1997;**151**(3):831-41
106. Shetty SS, Okada T, Webb RL, et al. Functionally distinct endothelin B receptors in vascular endothelium and smooth muscle. *Biochemical and biophysical research communications* 1993;**191**(2):459-64 doi: 10.1006/bbrc.1993.1240[published Online First: Epub Date]].
107. Bauer M, Wilkens H, Langer F, et al. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002;**105**(9):1034-6
108. Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE, et al. Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 1994;**11**(4):439-45 doi: 10.1165/ajrcmb.11.4.7917311[published Online First: Epub Date]].
109. Kawaguchi Y, Suzuki K, Hara M, et al. Increased endothelin-1 production in fibroblasts derived from patients with systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 1994;**53**(8):506-10
110. Morelli S, Ferri C, Poletti E, et al. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *The American journal of medicine* 1995;**99**(3):255-60
111. Morelli S, Ferri C, Di Francesco L, et al. Plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis: influence of pulmonary or systemic arterial hypertension. *Annals of the rheumatic diseases* 1995;**54**(9):730-4
112. Shi-Wen X, Chen Y, Denton CP, et al. Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Molecular biology of the cell* 2004;**15**(6):2707-19 doi: 10.1091/mbc.E03-12-0902[published Online First: Epub Date]].
113. Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD. Mechanisms of Disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nature clinical practice Rheumatology* 2006;**2**(12):679-85 doi: 10.1038/ncprheum0346[published Online First: Epub Date]].
114. Ignarro LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annual review of pharmacology and toxicology* 1990;**30**:535-60 doi: 10.1146/annurev.pa.30.040190.002535[published Online First: Epub Date]].
115. Cotton SA, Herrick AL, Jayson MI, et al. Endothelial expression of nitric oxide synthases and nitrotyrosine in systemic sclerosis skin. *The Journal of pathology* 1999;**189**(2):273-

- 8 doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199910)189:2<273::AID-PATH413>3.0.CO;2-4[published Online First: Epub Date]].
116. Dooley A, Gao B, Bradley N, et al. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine. *Rheumatology* 2006;**45**(6):676-84 doi: 10.1093/rheumatology/kei276[published Online First: Epub Date]].
 117. Guiducci S, Distler O, Distler JH, et al. Mechanisms of vascular damage in SSc--implications for vascular treatment strategies. *Rheumatology* 2008;**47 Suppl 5**:v18-20 doi: 10.1093/rheumatology/ken267[published Online First: Epub Date]].
 118. Distler JH, Hirth A, Kurowska-Stolarska M, et al. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *The quarterly journal of nuclear medicine : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine* 2003;**47**(3):149-61
 119. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis research* 2002;**4**(6):R11
 120. Simons M, Ware JA. Therapeutic angiogenesis in cardiovascular disease. *Nature reviews Drug discovery* 2003;**2**(11):863-71 doi: 10.1038/nrd1226[published Online First: Epub Date]].
 121. Simons M. Angiogenesis: where do we stand now? *Circulation* 2005;**111**(12):1556-66 doi: 10.1161/01.CIR.0000159345.00591.8F[published Online First: Epub Date]].
 122. Hebbbar M, Peyrat JP, Hornez L, et al. Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2000;**43**(4):889-93 doi: 10.1002/1529-0131(200004)43:4<889::AID-ANR21>3.0.CO;2-5[published Online First: Epub Date]].
 123. Avouac J, Juin F, Wipff J, et al. Circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: association with disease severity. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;**67**(10):1455-60 doi: 10.1136/ard.2007.082131[published Online First: Epub Date]].
 124. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, et al. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004;**364**(9434):603-10 doi: 10.1016/S0140-6736(04)16853-0[published Online First: Epub Date]].
 125. Simonini G, Cerinic MM, Generini S, et al. Oxidative stress in Systemic Sclerosis. *Molecular and cellular biochemistry* 1999;**196**(1-2):85-91
 126. Rajkumar VS, Howell K, Csiszar K, et al. Shared expression of phenotypic markers in systemic sclerosis indicates a convergence of pericytes and fibroblasts to a myofibroblast lineage in fibrosis. *Arthritis research & therapy* 2005;**7**(5):R1113-23 doi: 10.1186/ar1790[published Online First: Epub Date]].
 127. Rajkumar VS, Sundberg C, Abraham DJ, et al. Activation of microvascular pericytes in autoimmune Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 1999;**42**(5):930-41 doi: 10.1002/1529-0131(199905)42:5<930::AID-ANR11>3.0.CO;2-1[published Online First: Epub Date]].
 128. Helmbold P, Fiedler E, Fischer M, et al. Hyperplasia of dermal microvascular pericytes in scleroderma. *Journal of cutaneous pathology* 2004;**31**(6):431-40 doi: 10.1111/j.0303-6987.2004.00203.x[published Online First: Epub Date]].
 129. Kawakami T, Ihn H, Xu W, et al. Increased expression of TGF-beta receptors by scleroderma fibroblasts: evidence for contribution of autocrine TGF-beta signaling to scleroderma phenotype. *The Journal of investigative dermatology* 1998;**110**(1):47-51 doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00073.x[published Online First: Epub Date]].
 130. Abraham DJ, Eckes B, Rajkumar V, et al. New developments in fibroblast and myofibroblast biology: implications for fibrosis and scleroderma. *Current rheumatology reports* 2007;**9**(2):136-43

131. Chen Y, Shi-wen X, Eastwood M, et al. Contribution of activin receptor-like kinase 5 (transforming growth factor beta receptor type I) signaling to the fibrotic phenotype of scleroderma fibroblasts. *Arthritis and rheumatism* 2006;**54**(4):1309-16 doi: 10.1002/art.21725[published Online First: Epub Date]].
132. Pannu J, Trojanowska M. Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma. *Current opinion in rheumatology* 2004;**16**(6):739-45
133. Schrimpf C, Duffield JS. Mechanisms of fibrosis: the role of the pericyte. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2011;**20**(3):297-305 doi: 10.1097/MNH.0b013e328344c3d4[published Online First: Epub Date]].
134. Hinz B. The myofibroblast: paradigm for a mechanically active cell. *Journal of biomechanics* 2010;**43**(1):146-55 doi: 10.1016/j.jbiomech.2009.09.020[published Online First: Epub Date]].
135. Sgonc R, Wick G. Pro- and anti-fibrotic effects of TGF-beta in scleroderma. *Rheumatology* 2008;**47 Suppl 5**:v5-7 doi: 10.1093/rheumatology/ken275[published Online First: Epub Date]].
136. Ihn H, Yamane K, Kubo M, et al. Blockade of endogenous transforming growth factor beta signaling prevents up-regulated collagen synthesis in scleroderma fibroblasts: association with increased expression of transforming growth factor beta receptors. *Arthritis and rheumatism* 2001;**44**(2):474-80 doi: 10.1002/1529-0131(200102)44:2<474::AID-ANR67>3.0.CO;2-#[published Online First: Epub Date]].
137. Iwano M. EMT and TGF-beta in renal fibrosis. *Frontiers in bioscience* 2010;**2**:229-38
138. Trojanowska M. Role of PDGF in fibrotic diseases and systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008;**47 Suppl 5**:v2-4 doi: 10.1093/rheumatology/ken265[published Online First: Epub Date]].
139. de Winter P, Leoni P, Abraham D. Connective tissue growth factor: structure-function relationships of a mosaic, multifunctional protein. *Growth factors* 2008;**26**(2):80-91 doi: 10.1080/08977190802025602[published Online First: Epub Date]].
140. Shi-Wen X, Leask A, Abraham D. Regulation and function of connective tissue growth factor/CCN2 in tissue repair, scarring and fibrosis. *Cytokine & growth factor reviews* 2008;**19**(2):133-44 doi: 10.1016/j.cytogfr.2008.01.002[published Online First: Epub Date]].
141. Abraham D. Connective tissue growth factor: growth factor, matricellular organizer, fibrotic biomarker or molecular target for anti-fibrotic therapy in SSc? *Rheumatology* 2008;**47 Suppl 5**:v8-9 doi: 10.1093/rheumatology/ken278[published Online First: Epub Date]].
142. Silver RM. Endothelin and scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2008;**47 Suppl 5**:v25-6 doi: 10.1093/rheumatology/ken283[published Online First: Epub Date]].
143. Frommer KW, Muller-Ladner U. Expression and function of ETA and ETB receptors in SSc. *Rheumatology* 2008;**47 Suppl 5**:v27-8 doi: 10.1093/rheumatology/ken274[published Online First: Epub Date]].
144. Shi-Wen X, Rodriguez-Pascual F, Lamas S, et al. Constitutive ALK5-independent c-Jun N-terminal kinase activation contributes to endothelin-1 overexpression in pulmonary fibrosis: evidence of an autocrine endothelin loop operating through the endothelin A and B receptors. *Molecular and cellular biology* 2006;**26**(14):5518-27 doi: 10.1128/MCB.00625-06[published Online First: Epub Date]].
145. Aden N, Nuttall A, Shiwen X, et al. Epithelial cells promote fibroblast activation via IL-1alpha in systemic sclerosis. *The Journal of investigative dermatology* 2010;**130**(9):2191-200 doi: 10.1038/jid.2010.120[published Online First: Epub Date]].
146. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nature reviews Immunology* 2004;**4**(8):583-94 doi: 10.1038/nri1412[published Online First: Epub Date]].
147. Mathai SK, Gulati M, Peng X, et al. Circulating monocytes from systemic sclerosis patients with interstitial lung disease show an enhanced profibrotic phenotype. *Laboratory*

- investigation; a journal of technical methods and pathology 2010;**90**(6):812-23 doi: 10.1038/labinvest.2010.73[published Online First: Epub Date]].
148. Fuschiotti P, Medsger TA, Jr., Morel PA. Effector CD8+ T cells in systemic sclerosis patients produce abnormally high levels of interleukin-13 associated with increased skin fibrosis. *Arthritis and rheumatism* 2009;**60**(4):1119-28 doi: 10.1002/art.24432[published Online First: Epub Date]].
 149. Ferreira AM, Takagawa S, Fresco R, et al. Diminished induction of skin fibrosis in mice with MCP-1 deficiency. *The Journal of investigative dermatology* 2006;**126**(8):1900-8 doi: 10.1038/sj.jid.5700302[published Online First: Epub Date]].
 150. Varga J. Recombinant cytokine treatment for scleroderma. Can the antifibrotic potential of interferon-gamma be realized clinically? *Archives of dermatology* 1997;**133**(5):637-42
 151. King TE, Jr., Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;**374**(9685):222-8 doi: 10.1016/S0140-6736(09)60551-1[published Online First: Epub Date]].
 152. Wei J, Ghosh AK, Sargent JL, et al. PPARgamma downregulation by TGFss in fibroblast and impaired expression and function in systemic sclerosis: a novel mechanism for progressive fibrogenesis. *PloS one* 2010;**5**(11):e13778 doi: 10.1371/journal.pone.0013778[published Online First: Epub Date]].
 153. Wei J, Bhattacharyya S, Varga J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: innate protection from excessive fibrogenesis and potential therapeutic target in systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology* 2010;**22**(6):671-6 doi: 10.1097/BOR.0b013e32833de1a7[published Online First: Epub Date]].
 154. Redecke V, Hacker H, Datta SK, et al. Cutting edge: activation of Toll-like receptor 2 induces a Th2 immune response and promotes experimental asthma. *Journal of immunology* 2004;**172**(5):2739-43
 155. Kraling BM, Maul GG, Jimenez SA. Mononuclear cellular infiltrates in clinically involved skin from patients with systemic sclerosis of recent onset predominantly consist of monocytes/macrophages. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology* 1995;**63**(1):48-56
 156. Seibold JR, Giorno RC, Claman HN. Dermal mast cell degranulation in systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 1990;**33**(11):1702-9
 157. Horikawa M, Hasegawa M, Komura K, et al. Abnormal natural killer cell function in systemic sclerosis: altered cytokine production and defective killing activity. *The Journal of investigative dermatology* 2005;**125**(4):731-7 doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23767.x[published Online First: Epub Date]].
 158. Duan H, Fleming J, Pritchard DK, et al. Combined analysis of monocyte and lymphocyte messenger RNA expression with serum protein profiles in patients with scleroderma. *Arthritis and rheumatism* 2008;**58**(5):1465-74 doi: 10.1002/art.23451[published Online First: Epub Date]].
 159. Kim D, Peck A, Santer D, et al. Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis. *Arthritis and rheumatism* 2008;**58**(7):2163-73 doi: 10.1002/art.23486[published Online First: Epub Date]].
 160. van Bon L, Popa C, Huijbens R, et al. Distinct evolution of TLR-mediated dendritic cell cytokine secretion in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;**69**(8):1539-47 doi: 10.1136/ard.2009.128207[published Online First: Epub Date]].
 161. Agarwal SK, Wu M, Livingston CK, et al. Toll-like receptor 3 upregulation by type I interferon in healthy and scleroderma dermal fibroblasts. *Arthritis research & therapy* 2011;**13**(1):R3 doi: 10.1186/ar3221[published Online First: Epub Date]].

162. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing G. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis and rheumatism* 2003;**49**(3):399-412 doi: 10.1002/art.11113[published Online First: Epub Date]].
163. Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Current opinion in rheumatology* 2004;**16**(6):723-32
164. Rizou C, Ioannidis JP, Panou-Pomonis E, et al. B-Cell epitope mapping of DNA topoisomerase I defines epitopes strongly associated with pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 2000;**22**(3):344-51 doi: 10.1165/ajrcmb.22.3.3850[published Online First: Epub Date]].
165. Hu PQ, Hurwitz AA, Oppenheim JJ. Immunization with DNA topoisomerase I induces autoimmune responses but not scleroderma-like pathologies in mice. *J Rheumatol* 2007;**34**(11):2243-52
166. Hu PQ, Oppenheim JJ, Medsger TA, Jr., et al. T cell lines from systemic sclerosis patients and healthy controls recognize multiple epitopes on DNA topoisomerase I. *Journal of autoimmunity* 2006;**26**(4):258-67 doi: 10.1016/j.jaut.2006.03.004[published Online First: Epub Date]].
167. Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nature immunology* 2001;**2**(9):764-6 doi: 10.1038/ni0901-764[published Online First: Epub Date]].
168. Lafyatis R, O'Hara C, Feghali-Bostwick CA, et al. B cell infiltration in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis and rheumatism* 2007;**56**(9):3167-8 doi: 10.1002/art.22847[published Online First: Epub Date]].
169. Whitfield ML, Finlay DR, Murray JI, et al. Systemic and cell type-specific gene expression patterns in scleroderma skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003;**100**(21):12319-24 doi: 10.1073/pnas.1635114100[published Online First: Epub Date]].
170. Yoshizaki A, Iwata Y, Komura K, et al. CD19 regulates skin and lung fibrosis via Toll-like receptor signaling in a model of bleomycin-induced scleroderma. *The American journal of pathology* 2008;**172**(6):1650-63 doi: 10.2353/ajpath.2008.071049[published Online First: Epub Date]].
171. Matsushita T, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Elevated serum APRIL levels in patients with systemic sclerosis: distinct profiles of systemic sclerosis categorized by APRIL and BAFF. *J Rheumatol* 2007;**34**(10):2056-62
172. Matsushita T, Hasegawa M, Hamaguchi Y, et al. Longitudinal analysis of serum cytokine concentrations in systemic sclerosis: association of interleukin 12 elevation with spontaneous regression of skin sclerosis. *J Rheumatol* 2006;**33**(2):275-84
173. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis and rheumatism* 2004;**50**(6):1918-27 doi: 10.1002/art.20274[published Online First: Epub Date]].
174. Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *Journal of immunology* 2000;**165**(11):6635-43
175. Famularo G, Giacomelli R, Alesse E, et al. Polyclonal B lymphocyte activation in progressive systemic sclerosis. *Journal of clinical & laboratory immunology* 1989;**29**(2):59-63
176. Kalogerou A, Gelou E, Mountantonakis S, et al. Early T cell activation in the skin from patients with systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;**64**(8):1233-5 doi: 10.1136/ard.2004.027094[published Online First: Epub Date]].
177. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, et al. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *The Journal of pathology*

- 1992;**166**(3):255-63 doi: 10.1002/path.1711660307[published Online First: Epub Date]].
178. Domagala-Kulawik J, Hoser G, Doboszynska A, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: comparison of BALF lymphocyte phenotype and DLCO impairment. *Respiratory medicine* 1998;**92**(11):1295-301
 179. Stummvoll GH, Aringer M, Smolen JS, et al. Derangement of apoptosis-related lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2000;**39**(12):1341-50
 180. Gu YS, Kong J, Cheema GS, et al. The immunobiology of systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2008;**38**(2):132-60 doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.10.010[published Online First: Epub Date]].
 181. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 2008;**112**(5):1557-69 doi: 10.1182/blood-2008-05-078154[published Online First: Epub Date]].
 182. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of pathology* 2008;**214**(2):199-210 doi: 10.1002/path.2277[published Online First: Epub Date]].
 183. Valentini G, Baroni A, Esposito K, et al. Peripheral blood T lymphocytes from systemic sclerosis patients show both Th1 and Th2 activation. *Journal of clinical immunology* 2001;**21**(3):210-7
 184. Kurasawa K, Hirose K, Sano H, et al. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2000;**43**(11):2455-63 doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2455::AID-ANR12>3.0.CO;2-K[published Online First: Epub Date]].
 185. Murata M, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Clinical association of serum interleukin-17 levels in systemic sclerosis: is systemic sclerosis a Th17 disease? *Journal of dermatological science* 2008;**50**(3):240-2 doi: 10.1016/j.jdermsci.2008.01.001[published Online First: Epub Date]].
 186. Wilson MS, Madala SK, Ramalingam TR, et al. Bleomycin and IL-1beta-mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent. *The Journal of experimental medicine* 2010;**207**(3):535-52 doi: 10.1084/jem.20092121[published Online First: Epub Date]].
 187. Radstake TR, van Bon L, Broen J, et al. Increased frequency and compromised function of T regulatory cells in systemic sclerosis (SSc) is related to a diminished CD69 and TGFbeta expression. *PloS one* 2009;**4**(6):e5981 doi: 10.1371/journal.pone.0005981[published Online First: Epub Date]].
 188. Meyer OC, Fertig N, Lucas M, et al. Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2007;**34**(1):104-9
 189. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler MJ. Revising the classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2006;**55**(6):992-3 doi: 10.1002/art.22364[published Online First: Epub Date]].
 190. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2011;**40**(2):78-83 doi: 10.1007/s12016-010-8198-y[published Online First: Epub Date]].
 191. Maricq HR, Valter I. A working classification of scleroderma spectrum disorders: a proposal and the results of testing on a sample of patients. *Clinical and experimental rheumatology* 2004;**22**(3 Suppl 33):S5-13
 192. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;**15**(2):202-5
 193. Medsger TA, Jr. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2003;**29**(2):255-73, vi
 194. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Annals of the rheumatic diseases* 2007;**66**(6):754-63 doi: 10.1136/ard.2006.062901[published Online First: Epub Date]].

195. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine* 2002;**81**(2):139-53
196. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis and rheumatism* 2000;**43**(2):444-51 doi: 10.1002/1529-0131(200002)43:2<444::AID-ANR27>3.0.CO;2-G[published Online First: Epub Date]].
197. Simeon-Aznar CP, Tolosa-Vilella C, Gabarro-Julia L, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma and limited cutaneous systemic sclerosis: similarities and differences. *Clinical and experimental rheumatology* 2014
198. Ziswiler HR, Urech R, Balmer J, et al. Clinical diagnosis compared to classification criteria in a cohort of 54 patients with systemic sclerosis and associated disorders. *Swiss medical weekly* 2007;**137**(41-42):586-90 doi: 2007/41/smw-11900[published Online First: Epub Date]].
199. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001;**357**(9273):2042-8 doi: 10.1016/S0140-6736(00)05118-7[published Online First: Epub Date]].
200. Valentini G, Marcocchia A, Cuomo G, et al. The Concept of Early Systemic Sclerosis Following 2013 ACR\EULAR Criteria for the Classification of Systemic Sclerosis. *Current rheumatology reviews* 2014
201. Valentini G, Marcocchia A, Cuomo G, et al. Early systemic sclerosis: Analysis of the disease course in patients with marker autoantibody or capillaroscopic positivity or both. *Arthritis care & research* 2014 doi: 10.1002/acr.22304[published Online First: Epub Date]].
202. Avouac J, Fransen J, Walker UA, 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;**70**(3):476-81 doi: 10.1136/ard.2010.136929[published Online First: Epub Date]].
203. Steen VD, Powell DL, Medsger TA, Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 1988;**31**(2):196-203
204. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine* 2003;**349**(16):1526-33 doi: 10.1056/NEJMoa021933[published Online First: Epub Date]].
205. Yamasaki Y, Honkanen-Scott M, Hernandez L, et al. Nucleolar staining cannot be used as a screening test for the scleroderma marker anti-RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis and rheumatism* 2006;**54**(9):3051-6 doi: 10.1002/art.22043[published Online First: Epub Date]].
206. Parker JC, Burlingame RW, Webb TT, et al. Anti-RNA polymerase III antibodies in patients with systemic sclerosis detected by indirect immunofluorescence and ELISA. *Rheumatology* 2008;**47**(7):976-9 doi: 10.1093/rheumatology/ken201[published Online First: Epub Date]].
207. Hanke K, Bruckner CS, Dahnrich C, et al. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis research & therapy* 2009;**11**(1):R22 doi: 10.1186/ar2614[published Online First: Epub Date]].
208. Mitri GM, Lucas M, Fertig N, et al. A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis and rheumatism* 2003;**48**(1):203-9 doi: 10.1002/art.10760[published Online First: Epub Date]].
209. Arnett FC, Reveille JD, Goldstein R, et al. Autoantibodies to fibrillarin in systemic sclerosis (scleroderma). An immunogenetic, serologic, and clinical analysis. *Arthritis and rheumatism* 1996;**39**(7):1151-60

210. Satoh M, Ajmani AK, Ogasawara T, et al. Autoantibodies to RNA polymerase II are common in systemic lupus erythematosus and overlap syndrome. Specific recognition of the phosphorylated (IIO) form by a subset of human sera. *The Journal of clinical investigation* 1994;**94**(5):1981-9 doi: 10.1172/JCI117550[published Online First: Epub Date]].
211. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis research & therapy* 2014;**16**(1):R53 doi: 10.1186/ar4486[published Online First: Epub Date]].
212. Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, et al. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2003;**42**(4):534-40
213. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, et al. Capillaroscopy. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2008;**22**(6):1093-108 doi: 10.1016/j.berh.2008.09.001[published Online First: Epub Date]].
214. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis and rheumatism* 1973;**16**(5):619-28
215. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis and rheumatism* 1980;**23**(2):183-9
216. Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis and rheumatism* 1981;**24**(9):1159-65
217. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, et al. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;**27**(1):155-60
218. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis and rheumatism* 2003;**48**(11):3023-30 doi: 10.1002/art.11310[published Online First: Epub Date]].
219. Smith V, Riccieri V, Pizzorni C, et al. Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013;**40**(12):2023-8 doi: 10.3899/jrheum.130528[published Online First: Epub Date]].
220. Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *The New England journal of medicine* 2002;**347**(13):1001-8 doi: 10.1056/NEJMcp013013[published Online First: Epub Date]].
221. Hirschl M, Hirschl K, Lenz M, et al. 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 and rheumatism* 2006;**54**(6):1974-81 doi: 10.1002/art.21912[published Online First: Epub Date]].
222. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2003;**29**(2):293-313
223. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2005;**44**(5):587-96 doi: 10.1093/rheumatology/keh552[published Online First: Epub Date]].
224. Kahaleh B, Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and scleroderma. Dysregulated neuroendothelial control of vascular tone. *Arthritis and rheumatism* 1995;**38**(1):1-4
225. Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon. *Medicine* 1980;**59**(6):393-408
226. Pope JE. The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach. *Drugs* 2007;**67**(4):517-25
227. Watson HR, Robb R, Belcher G, et al. Seasonal variation of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1999;**26**(8):1734-7
228. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2003;**42**(1):71-5
229. Baron M, Chung L, Gyger G, et al. Consensus opinion of a North American Working Group regarding the classification of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*

- 2014;**33**(2):207-14 doi: 10.1007/s10067-013-2460-7[published Online First: Epub Date]].
230. Gliddon AE, Dore CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis and rheumatism* 2007;**56**(11):3837-46 doi: 10.1002/art.22965[published Online First: Epub Date]].
231. Hachulla E, Clerson P, Launay D, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol* 2007;**34**(12):2423-30
232. Amanzi L, Braschi F, Fiori G, et al. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology* 2010;**49**(7):1374-82 doi: 10.1093/rheumatology/keq097[published Online First: Epub Date]].
233. Wigley FM. Vascular disease in scleroderma. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2009;**36**(2-3):150-75 doi: 10.1007/s12016-008-8106-x[published Online First: Epub Date]].
234. Akhmetshina A, Beer J, Zwerina K, et al. Decreased lymphatic vessel counts in patients with systemic sclerosis: association with fingertip ulcers. *Arthritis and rheumatism* 2010;**62**(5):1513-22 doi: 10.1002/art.27406[published Online First: Epub Date]].
235. Steen V, Denton CP, Pope JE, et al. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;**48** **Suppl** 3:iii19-24 doi: 10.1093/rheumatology/kep105[published Online First: Epub Date]].
236. Harrison BJ, Silman AJ, Hider SL, et al. Cigarette smoking as a significant risk factor for digital vascular disease in patients with systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2002;**46**(12):3312-6 doi: 10.1002/art.10685[published Online First: Epub Date]].
237. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis and rheumatism* 2004;**50**(12):3985-93 doi: 10.1002/art.20676[published Online First: Epub Date]].
238. Berezne A, Seror R, Morell-Dubois S, et al. Impact of systemic sclerosis on occupational and professional activity with attention to patients with digital ulcers. *Arthritis care & research* 2011;**63**(2):277-85 doi: 10.1002/acr.20342[published Online First: Epub Date]].
239. Denton CP, Krieg T, Guillevin L, et al. Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;**71**(5):718-21 doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200631[published Online First: Epub Date]].
240. Guillevin L, Hunsche E, Denton CP, et al. Functional impairment of systemic scleroderma patients with digital ulcerations: results from the DUO Registry. *Clinical and experimental rheumatology* 2013;**31**(2 Suppl 76):71-80
241. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, et al. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;**67**(1):120-3 doi: 10.1136/ard.2007.072686[published Online First: Epub Date]].
242. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nature reviews Rheumatology* 2012;**8**(8):469-79 doi: 10.1038/nrrheum.2012.96[published Online First: Epub Date]].
243. Varga J, Denton CP, Wigley FM. *Scleroderma : from pathogenesis to comprehensive management*. New York: Springer, 2012.
244. Torres JE, Sanchez JL. Histopathologic differentiation between localized and systemic scleroderma. *The American Journal of dermatopathology* 1998;**20**(3):242-5

245. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis and rheumatism* 2000;**43**(11):2445-54 doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2445::AID-ANR11>3.0.CO;2-Q[published Online First: Epub Date]].
246. Barnett AJ. The "neck sign" in scleroderma. *Arthritis and rheumatism* 1989;**32**(2):209-11
247. Meier FM, Frommer KW, Dinser R, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;**71**(8):1355-60 doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200742[published Online First: Epub Date]].
248. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis and rheumatism* 2000;**43**(11):2437-44 doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U[published Online First: Epub Date]].
249. Clements PJ, Lachenbruch PA, Ng SC, et al. Skin score. A semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 1990;**33**(8):1256-63
250. Steen VD, Medsger TA, Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis and rheumatism* 2001;**44**(12):2828-35
251. Shand L, Lunt M, Nihtyanova S, et al. Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model. *Arthritis and rheumatism* 2007;**56**(7):2422-31 doi: 10.1002/art.22721[published Online First: Epub Date]].
252. Braverman IM, Ken-Yen A. Ultrastructure and three-dimensional reconstruction of several macular and papular telangiectases. *The Journal of investigative dermatology* 1983;**81**(6):489-97
253. Shah AA, Wigley FM, Hummers LK. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2010;**37**(1):98-104 doi: 10.3899/jrheum.090697[published Online First: Epub Date]].
254. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;**73**(7):1340-9 doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203301[published Online First: Epub Date]].
255. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Annals of the rheumatic diseases* 2007;**66**(7):940-4 doi: 10.1136/ard.2006.066068[published Online First: Epub Date]].
256. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;**69**(10):1809-15 doi: 10.1136/ard.2009.114264[published Online First: Epub Date]].
257. Avouac J, Airo P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;**37**(11):2290-8 doi: 10.3899/jrheum.100245[published Online First: Epub Date]].
258. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;**53**(17):1573-619 doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.004[published Online First: Epub Date]].
259. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis and*

- rheumatism 2005;**52**(12):3792-800 doi: 10.1002/art.21433[published Online First: Epub Date]].
260. Hooper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;**62**(25 Suppl):D42-50 doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.032[published Online First: Epub Date]].
 261. Fischer A, Bull TM, Steen VD. Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis care & research* 2012;**64**(3):303-10 doi: 10.1002/acr.20693[published Online First: Epub Date]].
 262. Coghlan JG, Handler C. Connective tissue associated pulmonary arterial hypertension. *Lupus* 2006;**15**(3):138-42
 263. Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2003;**29**(2):335-49, vii
 264. Steen V, Medsger TA, Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis and rheumatism* 2003;**48**(2):516-22 doi: 10.1002/art.10775[published Online First: Epub Date]].
 265. Vachery JL, Coghlan G. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2009;**18**(113):162-9 doi: 10.1183/09059180.00003209[published Online First: Epub Date]].
 266. Steen VD, Owens GR, Fino GJ, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis and rheumatism* 1985;**28**(7):759-67
 267. Steen VD, Lucas M, Fertig N, et al. Pulmonary arterial hypertension and severe pulmonary fibrosis in systemic sclerosis patients with a nucleolar antibody. *J Rheumatol* 2007;**34**(11):2230-5
 268. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 1986;**29**(4):515-24
 269. Fischer A, Meehan RT, Feghali-Bostwick CA, et al. Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2006;**130**(4):976-81 doi: 10.1378/chest.130.4.976[published Online First: Epub Date]].
 270. Okano Y, Steen VD, Medsger TA, Jr. Autoantibody to U3 nucleolar ribonucleoprotein (fibrillarin) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 1992;**35**(1):95-100
 271. Steen V. Advancements in diagnosis of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Arthritis and rheumatism* 2005;**52**(12):3698-700 doi: 10.1002/art.21613[published Online First: Epub Date]].
 272. Bull TM. Screening and therapy of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology* 2007;**19**(6):598-603 doi: 10.1097/BOR.0b013e3282ec67d4[published Online First: Epub Date]].
 273. Fischer A, Misumi S, Curran-Everett D, et al. Pericardial abnormalities predict the presence of echocardiographically defined pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Chest* 2007;**131**(4):988-92 doi: 10.1378/chest.06-2317[published Online First: Epub Date]].
 274. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2008;**58**(1):284-91 doi: 10.1002/art.23187[published Online First: Epub Date]].
 275. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *European heart journal* 2006;**27**(12):1485-94 doi: 10.1093/eurheartj/ehi891[published Online First: Epub Date]].

276. Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;**68**(2):191-5 doi: 10.1136/ard.2007.087353[published Online First: Epub Date]].
277. Ricciari V, Vasile M, Iannace N, et al. Systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a nailfold capillaroscopy study. *Rheumatology* 2013;**52**(8):1525-8 doi: 10.1093/rheumatology/ket168[published Online First: Epub Date]].
278. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis and rheumatism* 2011;**63**(11):3522-30 doi: 10.1002/art.30541[published Online First: Epub Date]].
279. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006;**173**(9):1023-30 doi: 10.1164/rccm.200510-1668OC[published Online First: Epub Date]].
280. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest* 2009;**136**(5):1211-9 doi: 10.1378/chest.08-3042[published Online First: Epub Date]].
281. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews* 2011;**10**(5):248-55 doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.012[published Online First: Epub Date]].
282. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994;**149**(6):1583-90 doi: 10.1164/ajrccm.149.6.8004317[published Online First: Epub Date]].
283. Kuwana M, Kaburaki J, Arnett FC, et al. Influence of ethnic background on clinical and serologic features in patients with systemic sclerosis and anti-DNA topoisomerase I antibody. *Arthritis and rheumatism* 1999;**42**(3):465-74 doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:3<465::AID-ANR11>3.0.CO;2-Y[published Online First: Epub Date]].
284. Steen VD, Conte C, Owens GR, et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 1994;**37**(9):1283-9
285. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, et al. A longitudinal study of pulmonary function in Danish patients with systemic sclerosis. *Clinical rheumatology* 1997;**16**(4):384-90
286. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;**177**(11):1248-54 doi: 10.1164/rccm.200706-877OC[published Online First: Epub Date]].
287. Koenig M, Dieude M, Senecal JL. Predictive value of antinuclear autoantibodies: the lessons of the systemic sclerosis autoantibodies. *Autoimmunity reviews* 2008;**7**(8):588-93 doi: 10.1016/j.autrev.2008.06.010[published Online First: Epub Date]].
288. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;**33**(9):1789-801
289. Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, et al. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews* 2003;**2**(3):152-7
290. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;**165**(12):1581-6 doi: 10.1164/rccm.2106012[published Online First: Epub Date]].
291. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics : a review publication*

- of the Radiological Society of North America, Inc 2002;**22 Spec No**:S151-65 doi: 10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc04s151[published Online First: Epub Date]].
292. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, et al. Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations: review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2010;**40**(1):73-88 doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.10.009[published Online First: Epub Date]].
 293. Mittoo S, Wigley FM, Wise R, et al. Persistence of abnormal bronchoalveolar lavage findings after cyclophosphamide treatment in scleroderma patients with interstitial lung disease. *Arthritis and rheumatism* 2007;**56**(12):4195-202 doi: 10.1002/art.23077[published Online First: Epub Date]].
 294. Martinez FJ, McCune WJ. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease. *The New England journal of medicine* 2006;**354**(25):2707-9 doi: 10.1056/NEJMe068095[published Online First: Epub Date]].
 295. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis and rheumatism* 1997;**40**(7):1229-36 doi: 10.1002/1529-0131(199707)40:7<1229::AID-ART6>3.0.CO;2-W[published Online First: Epub Date]].
 296. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeon CP, et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2014 doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010[published Online First: Epub Date]].
 297. Peters-Golden M, Wise RA, Hochberg M, et al. Incidence of lung cancer in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1985;**12**(6):1136-9
 298. Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, et al. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis and rheumatism* 2005;**52**(8):2415-24 doi: 10.1002/art.21225[published Online First: Epub Date]].
 299. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, et al. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clinical and experimental rheumatology* 2003;**21**(3 Suppl 29):S15-8
 300. Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis and rheumatism* 1994;**37**(9):1265-82
 301. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;**48 Suppl 3**:iii36-9 doi: 10.1093/rheumatology/ken485[published Online First: Epub Date]].
 302. Poirier TJ, Rankin GB. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic scleroderma based on a review of 364 cases. *The American journal of gastroenterology* 1972;**58**(1):30-44
 303. Turner R, Lipshutz W, Miller W, et al. Esophageal dysfunction in collagen disease. *The American journal of the medical sciences* 1973;**265**(3):191-9
 304. Marie I, Dominique S, Levesque H, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2001;**45**(4):346-54 doi: 10.1002/1529-0131(200108)45:4<346::AID-ART347>3.0.CO;2-L[published Online First: Epub Date]].
 305. Wipff J, Allanore Y, Soussi F, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2005;**52**(9):2882-8 doi: 10.1002/art.21261[published Online First: Epub Date]].
 306. Ntoumazios SK, Voulgari PV, Potsis K, et al. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2006;**36**(3):173-81 doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.002[published Online First: Epub Date]].
 307. Marie I, Ducrotte P, Denis P, et al. Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy. *Alimentary pharmacology*

- & therapeutics 2006;**24**(11-12):1593-601 doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03180.x[published Online First: Epub Date]].
308. Katzka DA, Reynolds JC, Saul SH, et al. Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus in scleroderma. *The American journal of medicine* 1987;**82**(1):46-52
 309. Marie I, Levesque H, Ducrotte P, et al. Gastric involvement in systemic sclerosis: a prospective study. *The American journal of gastroenterology* 2001;**96**(1):77-83 doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03353.x[published Online First: Epub Date]].
 310. Sridhar KR, Lange RC, Magyar L, et al. Prevalence of impaired gastric emptying of solids in systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic implications. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1998;**132**(6):541-6
 311. Franck-Larsson K, Hedenstrom H, Dahl R, et al. Delayed gastric emptying in patients with diffuse versus limited systemic sclerosis, unrelated to gastrointestinal symptoms and myoelectric gastric activity. *Scandinavian journal of rheumatology* 2003;**32**(6):348-55
 312. Jabbari M, Cherry R, Lough JO, et al. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterology* 1984;**87**(5):1165-70
 313. Shibukawa G, Irisawa A, Sakamoto N, et al. Gastric antral vascular ectasia (GAVE) associated with systemic sclerosis: relapse after endoscopic treatment by argon plasma coagulation. *Internal medicine* 2007;**46**(6):279-83
 314. Sallam H, McNearney TA, Chen JD. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006;**23**(6):691-712 doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02804.x[published Online First: Epub Date]].
 315. Marie I, Ducrotte P, Denis P, et al. Outcome of small-bowel motor impairment in systemic sclerosis--a prospective manometric 5-yr follow-up. *Rheumatology* 2007;**46**(1):150-3 doi: 10.1093/rheumatology/kel203[published Online First: Epub Date]].
 316. Trezza M, Krogh K, Egekvist H, et al. Bowel problems in patients with systemic sclerosis. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1999;**34**(4):409-13
 317. Daniel F, De Parades V, Cellier C. Abnormal appearance of the internal anal sphincter at ultrasound: a specific feature of progressive systemic sclerosis? *Gastroenterologie clinique et biologique* 2005;**29**(5):597-9
 318. Reynolds TB, Denison EK, Frankl HD, et al. Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and telangiectasia. New syndrome. *The American journal of medicine* 1971;**50**(3):302-12
 319. Clarke AK, Galbraith RM, Hamilton EB, et al. Rheumatic disorders in primary biliary cirrhosis. *Annals of the rheumatic diseases* 1978;**37**(1):42-7
 320. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, et al. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. *British journal of rheumatology* 1998;**37**(1):39-45
 321. Powell FC, Schroeter AL, Dickson ER. Primary biliary cirrhosis and the CREST syndrome: a report of 22 cases. *The Quarterly journal of medicine* 1987;**62**(237):75-82
 322. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut* 2006;**55**(3):388-94 doi: 10.1136/gut.2005.075002[published Online First: Epub Date]].
 323. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2003;**29**(2):315-33
 324. Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD, et al. Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case-control autopsy study. *Arthritis and rheumatism* 1988;**31**(3):393-400
 325. Kovalchik MT, Guggenheim SJ, Silverman MH, et al. The kidney in progressive systemic sclerosis: a prospective study. *Annals of internal medicine* 1978;**89**(6):881-7

326. Kingdon EJ, Knight CJ, Dustan K, et al. Calculated glomerular filtration rate is a useful screening tool to identify scleroderma patients with renal impairment. *Rheumatology* 2003;**42**(1):26-33
327. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010;**182**(2):252-60 doi: 10.1164/rccm.200912-1820OC[published Online First: Epub Date]].
328. Mohamed RH, Zayed HS, Amin A. Renal disease in systemic sclerosis with normal serum creatinine. *Clinical rheumatology* 2010;**29**(7):729-37 doi: 10.1007/s10067-010-1389-3[published Online First: Epub Date]].
329. Seiberlich B, Hunzelmann N, Krieg T, et al. Intermediate molecular weight proteinuria and albuminuria identify scleroderma patients with increased morbidity. *Clinical nephrology* 2008;**70**(2):110-7
330. Derk CT, Jimenez SA. Goodpasture-like syndrome induced by D-penicillamine in a patient with systemic sclerosis: report and review of the literature. *J Rheumatol* 2003;**30**(7):1616-20
331. Anders HJ, Wiebecke B, Haedecke C, et al. MPO-ANCA-Positive crescentic glomerulonephritis: a distinct entity of scleroderma renal disease? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1999;**33**(4):e3
332. Mimura I, Hori Y, Matsukawa T, et al. Noncrescentic ANCA-associated renal crisis in systemic sclerosis. *Clinical nephrology* 2008;**70**(2):183-5
333. Endo H, Hosono T, Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994;**21**(5):864-70
334. Steen VD, Medsger TA, Jr., Osial TA, Jr., et al. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *The American journal of medicine* 1984;**76**(5):779-86
335. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2007;**100**(8):485-94 doi: 10.1093/qjmed/hcm052[published Online First: Epub Date]].
336. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;**67**(1):110-6 doi: 10.1136/ard.2006.066985[published Online First: Epub Date]].
337. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 1989;**32**(9):1128-34
338. Nguyen B, Assassi S, Arnett FC, et al. Association of RNA polymerase III antibodies with scleroderma renal crisis. *J Rheumatol* 2010;**37**(5):1068; author reply 69 doi: 10.3899/jrheum.091048[published Online First: Epub Date]].
339. Avouac J, Walker U, Tyndall A, et al. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *J Rheumatol* 2010;**37**(7):1488-501 doi: 10.3899/jrheum.091165[published Online First: Epub Date]].
340. Steen VD, Medsger TA, Jr. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 1997;**40**(6):1146-51 doi: 10.1002/1529-0131(199706)40:6<1146::AID-ART19>3.0.CO;2-9[published Online First: Epub Date]].
341. Steen VD, Medsger TA, Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis and rheumatism* 1998;**41**(9):1613-9 doi: 10.1002/1529-0131(199809)41:9<1613::AID-ART11>3.0.CO;2-O[published Online First: Epub Date]].
342. Guillevin L, Berezne A, Seror R, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology* 2012;**51**(3):460-7 doi: 10.1093/rheumatology/ker271[published Online First: Epub Date]].

343. Medsger TA, Jr., Masi AT. Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. *Journal of chronic diseases* 1973;**26**(10):647-60
344. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *The American journal of medicine* 2005;**118**(1):2-10 doi: 10.1016/j.amjmed.2004.04.031[published Online First: Epub Date]].
345. Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, et al. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1990;**17**(5):656-62
346. Vlachoyiannopoulos PG, Dafni UG, Pakas I, et al. Systemic scleroderma in Greece: low mortality and strong linkage with HLA-DRB1*1104 allele. *Annals of the rheumatic diseases* 2000;**59**(5):359-67
347. Perera A, Fertig N, Lucas M, et al. Clinical subsets, skin thickness progression rate, and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody. *Arthritis and rheumatism* 2007;**56**(8):2740-6 doi: 10.1002/art.22747[published Online First: Epub Date]].
348. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2008;**34**(1):181-90; viii doi: 10.1016/j.rdc.2007.12.002[published Online First: Epub Date]].
349. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, et al. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation* 1976;**53**(3):483-90
350. Bulkley BH, Klacsmann PG, Hutchins GM. Angina pectoris, myocardial infarction and sudden cardiac death with normal coronary arteries: a clinicopathologic study of 9 patients with progressive systemic sclerosis. *American heart journal* 1978;**95**(5):563-9
351. Ungprasert P, Charoenpong P, Ratanasrimetha P, et al. Risk of coronary artery disease in patients with systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology* 2014;**33**(8):1099-104 doi: 10.1007/s10067-014-2681-4[published Online First: Epub Date]].
352. James TN. De subitaneis mortibus. VIII. Coronary arteries and conduction system in scleroderma heart disease. *Circulation* 1974;**50**(4):844-56
353. Medsger TA, Jr., Rodnan GP, Moossy J, et al. Skeletal muscle involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis and rheumatism* 1968;**11**(4):554-68
354. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA, Jr. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *American heart journal* 1993;**125**(1):194-203
355. Rosato E, Rossi C, Salsano F. Dropped head syndrome and Systemic sclerosis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2009;**76**(3):301-3 doi: 10.1016/j.jbspin.2008.10.013[published Online First: Epub Date]].
356. Ringel RA, Brick JE, Brick JF, et al. Muscle involvement in the scleroderma syndromes. *Archives of internal medicine* 1990;**150**(12):2550-2
357. Russell ML, Hanna WM. Ultrastructure of muscle microvasculature in progressive systemic sclerosis: relation to clinical weakness. *J Rheumatol* 1983;**10**(5):741-7
358. Scarpelli M, Montironi R, Tulli D, et al. Quantitative analysis of quadriceps muscle biopsy in systemic sclerosis. *Pathology, research and practice* 1992;**188**(4-5):603-6 doi: 10.1016/S0344-0338(11)80064-6[published Online First: Epub Date]].
359. Ranque B, Authier FJ, Le-Guern V, et al. A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;**68**(9):1474-7 doi: 10.1136/ard.2008.095919[published Online First: Epub Date]].
360. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Annals of neurology* 1984;**16**(2):193-208 doi: 10.1002/ana.410160206[published Online First: Epub Date]].

361. Ranque B, Berezne A, Le-Guern V, et al. Myopathies related to systemic sclerosis: a case-control study of associated clinical and immunological features. *Scandinavian journal of rheumatology* 2010;**39**(6):498-505 doi: 10.3109/03009741003774626[published Online First: Epub Date]].
362. Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, et al. Clinical and laboratory features of scleroderma patients developing skeletal myopathy. *Clinical rheumatology* 2005;**24**(2):99-102 doi: 10.1007/s10067-004-0975-7[published Online First: Epub Date]].
363. Rozman B, Cucnik S, Sodin-Semrl S, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;**67**(9):1282-6 doi: 10.1136/ard.2007.073981[published Online First: Epub Date]].
364. Baron M, Lee P, Keystone EC. The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Annals of the rheumatic diseases* 1982;**41**(2):147-52
365. Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases. *Archives of dermatology* 1961;**84**:359-71
366. Avouac J, Guerini H, Wipff J, et al. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;**65**(8):1088-92 doi: 10.1136/ard.2005.044602[published Online First: Epub Date]].
367. Avouac J, Airo P, Dieude P, et al. Associated autoimmune diseases in systemic sclerosis define a subset of patients with milder disease: results from 2 large cohorts of European Caucasian patients. *J Rheumatol* 2010;**37**(3):608-14 doi: 10.3899/jrheum.090815[published Online First: Epub Date]].
368. Horiki T, Moriuchi J, Takaya M, et al. The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five patients. Clinical and immunogenetic features suggest a distinct entity. *Arthritis and rheumatism* 1996;**39**(1):152-6
369. Misra R, Darton K, Jewkes RF, et al. Arthritis in scleroderma. *British journal of rheumatology* 1995;**34**(9):831-7
370. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;**65**(7):845-51 doi: 10.1136/ard.2006.051391[published Online First: Epub Date]].
371. Morita Y, Muro Y, Sugiura K, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology* 2008;**26**(4):542-7
372. Marrone M, Chiala A, Tampoia M, et al. [Prevalence of anti-CCP antibodies in systemic sclerosis]. *Reumatismo* 2007;**59**(1):20-4
373. Rodnan GP, Medsger TA. The rheumatic manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Clinical orthopaedics and related research* 1968;**57**:81-93
374. Rosenbaum LH, Swartz WM, Rodnan GP, et al. Wrist drop in progressive systemic sclerosis (scleroderma): complete rupture of the extensor tendon mechanism. *Arthritis and rheumatism* 1985;**28**(5):586-9
375. Cuomo G, Zappia M, Abignano G, et al. Ultrasonographic features of the hand and wrist in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;**48**(11):1414-7 doi: 10.1093/rheumatology/kep250[published Online First: Epub Date]].
376. Koutaissoff S, Vanthuyne M, Smith V, et al. Hand radiological damage in systemic sclerosis: comparison with a control group and clinical and functional correlations. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2011;**40**(5):455-60 doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.008[published Online First: Epub Date]].
377. Avouac J, Mogavero G, Guerini H, et al. Predictive factors of hand radiographic lesions in systemic sclerosis: a prospective study. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;**70**(4):630-3 doi: 10.1136/ard.2010.134304[published Online First: Epub Date]].

378. La Montagna G, Sodano A, Capurro V, et al. The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study. *Skeletal radiology* 2005;**34**(1):35-41 doi: 10.1007/s00256-004-0830-6[published Online First: Epub Date]].
379. Bandinelli F, Kaloudi O, Candelieri A, et al. Early detection of median nerve syndrome at the carpal tunnel with high-resolution 18 MHz ultrasonography in systemic sclerosis patients. *Clinical and experimental rheumatology* 2010;**28**(5 Suppl 62):S15-8
380. Poole JL, Brewer C, Rossie K, et al. Factors related to oral hygiene in persons with scleroderma. *International journal of dental hygiene* 2005;**3**(1):13-7 doi: 10.1111/j.1601-5037.2004.00108.x[published Online First: Epub Date]].
381. Wood RE, Lee P. Analysis of the oral manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 1988;**65**(2):172-8
382. Rout PG, Hamburger J, Potts AJ. Orofacial radiological manifestations of systemic sclerosis. *Dento maxillo facial radiology* 1996;**25**(4):193-6 doi: 10.1259/dmfr.25.4.9084272[published Online First: Epub Date]].
383. Avouac J, Sordet C, Depinay C, et al. Systemic sclerosis-associated Sjogren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis and rheumatism* 2006;**54**(7):2243-9 doi: 10.1002/art.21922[published Online First: Epub Date]].
384. Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JS, et al. Sjogren's syndrome in progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1988;**15**(6):965-8
385. Hebbar M, Janin A, Huglo D, et al. Xerostomia in systemic sclerosis: systematic evaluation by salivary scintigraphy and lip biopsy in thirty-four patients. *Arthritis and rheumatism* 1994;**37**(3):439-41
386. Hudson M, Rojas-Villarraga A, Coral-Alvarado P, et al. Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis. *Journal of autoimmunity* 2008;**31**(2):156-9 doi: 10.1016/j.jaut.2008.05.002[published Online First: Epub Date]].
387. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, et al. Primary biliary cirrhosis (PBC)-CREST overlap syndrome with coexistence of Sjogren's syndrome and thyroid dysfunction. *Clinical rheumatology* 2007;**26**(4):596-600 doi: 10.1007/s10067-005-0178-x[published Online First: Epub Date]].
388. Horita M, Takahashi N, Seike M, et al. A case of primary biliary cirrhosis associated with Hashimoto's thyroiditis, scleroderma and Sjogren's syndrome. *Internal medicine* 1992;**31**(3):418-21
389. Gordon MB, Klein I, Dekker A, et al. Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism. *Annals of internal medicine* 1981;**95**(4):431-5
390. Amor-Dorado JC, Arias-Nunez MC, Miranda-Fillooy JA, et al. Audiovestibular manifestations in patients with limited systemic sclerosis and centromere protein-B (CENP-B) antibodies. *Medicine* 2008;**87**(3):131-41 doi: 10.1097/MD.0b013e318173aa56[published Online First: Epub Date]].
391. Berrettini S, Ferri C, Pitro N, et al. Audiovestibular involvement in systemic sclerosis. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 1994;**56**(4):195-8
392. Kastanioudakis I, Ziavra N, Politi EN, et al. Hearing loss in progressive systemic sclerosis patients: a comparative study. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2001;**124**(5):522-5 doi: 10.1067/mhn.2001.115092[published Online First: Epub Date]].
393. Tosti A, Patrizi A, Veronesi S. Audiologic involvement in systemic sclerosis. *Dermatologica* 1984;**168**(4):206
394. Abou-Taleb A, Linthicum FH, Jr. Scleroderma and hearing loss: (histopathology of a case). *The Journal of laryngology and otology* 1987;**101**(7):656-62

395. Lally EV, Jimenez SA, Kaplan SR. Progressive systemic sclerosis: mode of presentation, rapidly progressive disease course, and mortality based on an analysis of 91 patients. *Seminars in arthritis and rheumatism* 1988;**18**(1):1-13
396. Simeon CP, Fonollosa V, Vilardell M, et al. Impotence and Peyronie's disease in systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology* 1994;**12**(4):464
397. Hong P, Pope JE, Ouimet JM, et al. Erectile dysfunction associated with scleroderma: a case-control study of men with scleroderma and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;**31**(3):508-13
398. Nehra A, Hall SJ, Basile G, et al. Systemic sclerosis and impotence: a clinicopathological correlation. *The Journal of urology* 1995;**153**(4):1140-6
399. Kucharz EJ, Jonderko G, Rubisz-Brzezinska J, et al. Premictional volume and contractility of the urinary bladder in patients with systemic sclerosis. *Clinical rheumatology* 1996;**15**(2):118-20
400. Minervini R, Morelli G, Minervini A, et al. Bladder involvement in systemic sclerosis: urodynamic and histological evaluation in 23 patients. *European urology* 1998;**34**(1):47-52
401. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *The Journal of clinical investigation* 2007;**117**(3):557-67 doi: 10.1172/JCI31139[published Online First: Epub Date]].
402. Bryan C, Knight C, Black CM, et al. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis and rheumatism* 1999;**42**(12):2660-5 doi: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2660::AID-ANR23>3.0.CO;2-N[published Online First: Epub Date]].
403. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *British journal of rheumatology* 1998;**37**(7):750-5
404. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis & rheumatology* 2014;**66**(6):1625-35 doi: 10.1002/art.38390[published Online First: Epub Date]].
405. Tyndall A. Stem cells: HSCT for systemic sclerosis--swallows and summers. *Nature reviews Rheumatology* 2011;**7**(11):624-6 doi: 10.1038/nrrheum.2011.136[published Online First: Epub Date]].
406. Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;**67**(1):98-104 doi: 10.1136/ard.2007.071464[published Online First: Epub Date]].
407. Fleming JN, Nash RA, McLeod DO, et al. Capillary regeneration in scleroderma: stem cell therapy reverses phenotype? *PLoS one* 2008;**3**(1):e1452 doi: 10.1371/journal.pone.0001452[published Online First: Epub Date]].
408. Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2008;**34**(1):1-15; v doi: 10.1016/j.rdc.2007.12.001[published Online First: Epub Date]].
409. Khanna D, Denton CP. Evidence-based management of rapidly progressing systemic sclerosis. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2010;**24**(3):387-400 doi: 10.1016/j.berh.2009.12.002[published Online First: Epub Date]].
410. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Annals of the rheumatic diseases* 2009;**68**(5):620-8 doi: 10.1136/ard.2008.096677[published Online First: Epub Date]].
411. Herrick AL. Contemporary management of Raynaud's phenomenon and digital ischaemic complications. *Current opinion in rheumatology* 2011;**23**(6):555-61 doi: 10.1097/BOR.0b013e32834aa40b[published Online First: Epub Date]].

412. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *The New England journal of medicine* 2006;**354**(25):2655-66 doi: 10.1056/NEJMoa055120[published Online First: Epub Date]].
413. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;**176**(10):1026-34 doi: 10.1164/rccm.200702-326OC[published Online First: Epub Date]].
414. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. *Rheumatology* 2007;**46**(3):442-5 doi: 10.1093/rheumatology/kel244[published Online First: Epub Date]].
415. Sfikakis PP, Gorgoulis VG, Katsiari CG, et al. Imatinib for the treatment of refractory, diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008;**47**(5):735-7 doi: 10.1093/rheumatology/ken104[published Online First: Epub Date]].
416. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology* 2010;**49**(12):2408-12 doi: 10.1093/rheumatology/keq275[published Online First: Epub Date]].
417. Shima Y, Hosen N, Hirano T, et al. Expansion of range of joint motion following treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2014 doi: 10.3109/14397595.2013.874749[published Online First: Epub Date]].
418. Smith V, Piette Y, van Praet JT, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol* 2013;**40**(1):52-7 doi: 10.3899/jrheum.120778[published Online First: Epub Date]].
419. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology* 2012;**30**(2 Suppl 71):S17-22
420. Tzouveleakis A, Galanopoulos N, Bouros E, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulmonary medicine* 2012;**2012**:143637 doi: 10.1155/2012/143637[published Online First: Epub Date]].
421. Lorenzi AR, Johnson AH, Davies G, et al. Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: complete resolution with methylprednisolone and cyclophosphamide. *Annals of the rheumatic diseases* 2001;**60**(8):796-8
422. Yamamoto M, Takahashi H, Akaike J, et al. Gastric antral vascular ectasia (GAVE) associated with systemic sclerosis. *Scandinavian journal of rheumatology* 2008;**37**(4):315-6 doi: 10.1080/03009740801998754[published Online First: Epub Date]].
423. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, et al. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2012;**51**(8):1347-56 doi: 10.1093/rheumatology/kes041[published Online First: Epub Date]].
424. Phumethum V, Jamal S, Johnson SR. Biologic therapy for systemic sclerosis: a systematic review. *J Rheumatol* 2011;**38**(2):289-96 doi: 10.3899/jrheum.100361[published Online First: Epub Date]].
425. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;**72**(7):1217-20 doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202657[published Online First: Epub Date]].
426. Ranque B, Authier FJ, Berezne A, et al. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007;**1108**:268-82

427. Orzheshkovskii VV, Ngema TA. [Systemic scleroderma and the physical methods for its treatment]. *Meditinskaia sestra* 1989;**48**(8):18-22
428. Bassel M, Hudson M, Baron M, et al. Physical and occupational therapy referral and use among systemic sclerosis patients with impaired hand function: results from a Canadian national survey. *Clinical and experimental rheumatology* 2012;**30**(4):574-7
429. Mancuso T, Poole JL. The effect of paraffin and exercise on hand function in persons with scleroderma: a series of single case studies. *Journal of hand therapy : official journal of the American Society of Hand Therapists* 2009;**22**(1):71-7; quiz 78 doi: 10.1016/j.jht.2008.06.009[published Online First: Epub Date]].
430. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation* 2009;**120**(11):992-1007 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.674028[published Online First: Epub Date]].
431. Strange G, Playford D, Stewart S, et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart* 2012;**98**(24):1805-11 doi: 10.1136/heartjnl-2012-301992[published Online First: Epub Date]].
432. Escribano Subias P, Barbera Mir JA, Suberviola V. Current diagnostic and prognostic assessment of pulmonary Hypertension. *Revista espanola de cardiologia* 2010;**63**(5):583-96
433. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;**62**(25 Suppl):D34-41 doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029[published Online First: Epub Date]].
434. Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;**54**(1 Suppl):S3-9 doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.009[published Online First: Epub Date]].
435. Tuder RM, Lee SD, Cool CC. Histopathology of pulmonary hypertension. *Chest* 1998;**114**(1 Suppl):1S-6S
436. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;**54**(1 Suppl):S32-42 doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.015[published Online First: Epub Date]].
437. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *The European respiratory journal* 2012;**40**(3):596-603 doi: 10.1183/09031936.00101211[published Online First: Epub Date]].
438. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;**114**(13):1417-31 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503540[published Online First: Epub Date]].
439. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;**62**(25 Suppl):D51-9 doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.023[published Online First: Epub Date]].
440. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of internal medicine* 1991;**115**(5):343-9
441. Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;**62**(25 Suppl):D60-72 doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.031[published Online First: Epub Date]].
442. Liu YT, Li MT, Fang Q, et al. Right-heart function related to the results of acute pulmonary vasodilator testing in patients with pulmonary arterial hypertension caused by connective tissue disease. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2012;**25**(3):274-9 doi: 10.1016/j.echo.2011.11.007[published Online First: Epub Date]].

443. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;**117**(23):3010-9 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510[published Online First: Epub Date]].
444. Galie N, Rubin L, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**371**(9630):2093-100 doi: 10.1016/S0140-6736(08)60919-8[published Online First: Epub Date]].
445. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;**114**(1):48-54 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715[published Online First: Epub Date]].
446. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine* 2002;**346**(12):896-903 doi: 10.1056/NEJMoa012212[published Online First: Epub Date]].
447. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;**358**(9288):1119-23 doi: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X[published Online First: Epub Date]].
448. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine* 2013;**369**(9):809-18 doi: 10.1056/NEJMoa1213917[published Online First: Epub Date]].
449. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine* 2013;**369**(4):330-40 doi: 10.1056/NEJMoa1209655[published Online First: Epub Date]].
450. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;**43**(7):1149-53 doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.056[published Online First: Epub Date]].
451. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;**119**(22):2894-903 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274[published Online First: Epub Date]].
452. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;**183**(12):1723-9 doi: 10.1164/rccm.201101-0093OC[published Online First: Epub Date]].
453. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine* 1996;**334**(5):296-301 doi: 10.1056/NEJM199602013340504[published Online First: Epub Date]].
454. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 2000;**132**(6):425-34
455. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;**106**(12):1477-82
456. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;**80**(2):151-5
457. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-

- blind, randomized, placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;**165**(6):800-4 doi: 10.1164/ajrccm.165.6.2106079[published Online First: Epub Date]].
458. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2010;**29**(2):137-49 doi: 10.1016/j.healun.2009.09.005[published Online First: Epub Date]].
459. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;**39**(9):1496-502
460. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *European heart journal* 2010;**31**(17):2080-6 doi: 10.1093/eurheartj/ehq152[published Online First: Epub Date]].
461. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;**32**(2):297-304
462. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, et al. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The Annals of thoracic surgery* 2008;**86**(4):1116-22 doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.05.049[published Online First: Epub Date]].
463. Fadel E, Mercier O, Mussot S, et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2010;**38**(3):277-84 doi: 10.1016/j.ejcts.2010.02.039[published Online First: Epub Date]].
464. de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2012;**143**(4):910-8 doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.055[published Online First: Epub Date]].
465. Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;**54**(1 Suppl):S85-96 doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.008[published Online First: Epub Date]].
466. Iudici M, Codullo V, Giuggioli D, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: prevalence, incidence and predictive factors in a large multicentric Italian cohort. *Clinical and experimental rheumatology* 2013;**31**(2 Suppl 76):31-6
467. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;**123**(2):344-50
468. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;**179**(2):151-7 doi: 10.1164/rccm.200806-953OC[published Online First: Epub Date]].
469. Rubenfire M, Huffman MD, Krishnan S, et al. Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era. *Chest* 2013;**144**(4):1282-90 doi: 10.1378/chest.12-0653[published Online First: Epub Date]].
470. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study.

- Rheumatology 2009;**48**(3):304-8 doi: 10.1093/rheumatology/ken488[published Online First: Epub Date]].
471. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal* 2009;**30**(20):2493-537 doi: 10.1093/eurheartj/ehp297[published Online First: Epub Date]].
 472. Gladue H, Altorok N, Townsend W, et al. Screening and diagnostic modalities for connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2014;**43**(4):536-41 doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.002[published Online First: Epub Date]].
 473. Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, et al. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2007;**8**(5):317-21 doi: 10.1016/j.euje.2006.06.002[published Online First: Epub Date]].
 474. Serra W, Chetta A, Santilli D, et al. Echocardiography may help detect pulmonary vasculopathy in the early stages of pulmonary artery hypertension associated with systemic sclerosis. *Cardiovascular ultrasound* 2010;**8**:25 doi: 10.1186/1476-7120-8-25[published Online First: Epub Date]].
 475. Chung L, Domsic RT, Lingala B, 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 & research* 2014;**66**(3):489-95 doi: 10.1002/acr.22121[published Online First: Epub Date]].
 476. Cavagna L, Caporali R, Klersy C, et al. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2010;**37**(10):2064-70 doi: 10.3899/jrheum.090997[published Online First: Epub Date]].
 477. Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2010;**35**(1):95-104 doi: 10.1183/09031936.00074309[published Online First: Epub Date]].
 478. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010;**138**(6):1383-94 doi: 10.1378/chest.10-0260[published Online First: Epub Date]].
 479. Gladue H, Steen V, Allanore Y, et al. Combination of echocardiographic and pulmonary function test measures improves sensitivity for diagnosis of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: analysis of 2 cohorts. *J Rheumatol* 2013;**40**(10):1706-11 doi: 10.3899/jrheum.130400[published Online First: Epub Date]].
 480. Meune C, Avouac J, Airo P, et al. Prediction of pulmonary hypertension related to systemic sclerosis by an index based on simple clinical observations. *Arthritis and rheumatism* 2011;**63**(9):2790-6 doi: 10.1002/art.30432[published Online First: Epub Date]].
 481. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis research & therapy* 2013;**15**(6):R193 doi: 10.1186/ar4383[published Online First: Epub Date]].
 482. Coghlan JG, Pope J, Denton CP. Assessment of endpoints in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Current opinion in pulmonary*

- medicine 2010;**16** **Suppl** 1:S27-34 doi: 10.1097/01.mcp.0000370208.45756.e8[published Online First: Epub Date]].
483. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis and rheumatism* 2013;**65**(8):1953-62 doi: 10.1002/art.37988[published Online First: Epub Date]].
484. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;**48** **Suppl 3**:iii45-8 doi: 10.1093/rheumatology/kep110[published Online First: Epub Date]].
485. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine* 2004;**351**(14):1425-36 doi: 10.1056/NEJMra040291[published Online First: Epub Date]].
486. Godfraind T, Salomone S, Dessy C, et al. Selectivity scale of calcium antagonists in the human cardiovascular system based on in vitro studies. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1992;**20** **Suppl 5**:S34-41
487. Malamet R, Wise RA, Ettinger WH, et al. Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. Evidence for inhibition of platelet activation. *The American journal of medicine* 1985;**78**(4):602-8
488. Allanore Y, Borderie D, Lemarechal H, et al. Acute and sustained effects of dihydropyridine-type calcium channel antagonists on oxidative stress in systemic sclerosis. *The American journal of medicine* 2004;**116**(9):595-600 doi: 10.1016/j.amjmed.2003.11.022[published Online First: Epub Date]].
489. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology* 2005;**44**(2):145-50 doi: 10.1093/rheumatology/keh390[published Online First: Epub Date]].
490. Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2001;**44**(8):1841-7 doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1841::AID-ART322>3.0.CO;2-8[published Online First: Epub Date]].
491. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *Bmj* 1989;**298**(6673):561-4
492. Meyrick Thomas RH, Rademaker M, Grimes SM, et al. Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *The British journal of dermatology* 1987;**117**(2):237-41
493. Vignaux O, Allanore Y, Meune C, et al. Evaluation of the effect of nifedipine upon myocardial perfusion and contractility using cardiac magnetic resonance imaging and tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;**64**(9):1268-73 doi: 10.1136/ard.2004.031484[published Online First: Epub Date]].
494. Meune C, Allanore Y, Devaux JY, et al. High prevalence of right ventricular systolic dysfunction in early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004;**31**(10):1941-5
495. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;**69**(1):218-21 doi: 10.1136/ard.2008.103382[published Online First: Epub Date]].
496. Montanelli G, Beretta L, Santaniello A, et al. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers and glucocorticoids on the prevention and development of scleroderma renal crisis in an Italian case series. *Clinical and experimental rheumatology* 2013;**31**(2 Suppl 76):135-9
497. Caskey FJ, Thacker EJ, Johnston PA, et al. Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis. *Lancet* 1997;**349**(9052):620

498. Cheung WY, Gibson IW, Rush D, et al. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005;**45**(5):930-4
499. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, et al. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis-results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2014;**43**(5):666-72 doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.008[published Online First: Epub Date]].
500. Guiducci S, Cerinic MM. Lack of efficacy of quinapril on vascular damage in limited cutaneous systemic sclerosis. *Nature clinical practice Rheumatology* 2008;**4**(6):288-9 doi: 10.1038/ncprheum0803[published Online First: Epub Date]].
501. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 1999;**42**(12):2646-55 doi: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2646::AID-ANR21>3.0.CO;2-T[published Online First: Epub Date]].
502. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 2001;**40**(9):1038-43
503. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001;**103**(24):2885-90
504. Derk CT, Jimenez SA. Statins and the vasculopathy of systemic sclerosis: potential therapeutic agents? *Autoimmunity reviews* 2006;**5**(1):25-32 doi: 10.1016/j.autrev.2005.06.010[published Online First: Epub Date]].
505. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al. Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2006;**54**(6):1946-51 doi: 10.1002/art.21899[published Online First: Epub Date]].
506. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008;**35**(9):1801-8
507. Sadik HY, Moore TL, Vail A, et al. Lack of effect of 8 weeks atorvastatin on microvascular endothelial function in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2010;**49**(5):990-6 doi: 10.1093/rheumatology/keq003[published Online First: Epub Date]].
508. Sambo P, Amico D, Giacomelli R, et al. Intravenous N-acetylcysteine for treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a pilot study. *J Rheumatol* 2001;**28**(10):2257-62
509. Rosato E, Borghese F, Pisarri S, et al. The treatment with N-acetylcysteine of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers therapy in sclerodermic patients: a prospective observational study of 50 patients. *Clinical rheumatology* 2009;**28**(12):1379-84 doi: 10.1007/s10067-009-1251-7[published Online First: Epub Date]].
510. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Molecular pharmacology* 1995;**48**(5):890-6
511. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scandinavian journal of rheumatology* 2004;**33**(4):253-6 doi: 10.1080/03009740310004711[published Online First: Epub Date]].
512. Kamata Y, Kamimura T, Iwamoto M, et al. Comparable effects of sildenafil citrate and alprostadil on severe Raynaud's phenomenon in a patient with systemic sclerosis. *Clinical and experimental dermatology* 2005;**30**(4):451 doi: 10.1111/j.1365-2230.2005.01797.x[published Online First: Epub Date]].

513. Walker UA, Tyndall A, Ruzsat R. Erectile dysfunction in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;**68**(7):1083-5 doi: 10.1136/ard.2008.096909[published Online First: Epub Date]].
514. Chung L, Fiorentino D. A pilot trial of treprostinil for the treatment and prevention of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006;**54**(5):880-2 doi: 10.1016/j.jaad.2006.02.004[published Online First: Epub Date]].
515. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Annals of internal medicine* 1994;**120**(3):199-206
516. Kawald A, Burmester GR, Huscher D, et al. Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol* 2008;**35**(9):1830-7
517. Caramaschi P, Volpe A, Tinazzi I, et al. Does cyclically iloprost infusion prevent severe isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis? Preliminary results. *Rheumatology international* 2006;**27**(2):203-5 doi: 10.1007/s00296-006-0222-4[published Online First: Epub Date]].
518. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Prati D, et al. Severe vascular complications in patients affected by systemic sclerosis cyclically treated with iloprost. *Rheumatology international* 2012;**32**(7):1933-8 doi: 10.1007/s00296-011-1878-y[published Online First: Epub Date]].
519. Caravita S, Wu SC, Secchi MB, et al. Long-term effects of intermittent Iloprost infusion on pulmonary arterial pressure in connective tissue disease. *European journal of internal medicine* 2011;**22**(5):518-21 doi: 10.1016/j.ejim.2011.02.005[published Online First: Epub Date]].
520. Airo P, Rossi M, Scarsi M, et al. Disease-modifying effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis. A retrospective analysis and comparison with a control group. *Clinical and experimental rheumatology* 2007;**25**(5):722-7
521. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic research in cardiology* 2005;**100**(2):131-8 doi: 10.1007/s00395-004-0504-5[published Online First: Epub Date]].
522. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al. Penile involvement in Systemic Sclerosis: New Diagnostic and Therapeutic Aspects. *International journal of rheumatology* 2010;**2010**:708067 doi: 10.1155/2010/708067[published Online First: Epub Date]].
523. Proietti M, Aversa A, Letizia C, et al. Erectile dysfunction in systemic sclerosis: effects of longterm inhibition of phosphodiesterase type-5 on erectile function and plasma endothelin-1 levels. *J Rheumatol* 2007;**34**(8):1712-7
524. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;**72**(10):1696-9 doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202836[published Online First: Epub Date]].
525. Vachier JL, Huez S, Gillies H, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *British journal of clinical pharmacology* 2011;**71**(2):289-92 doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03831.x[published Online First: Epub Date]].
526. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine* 2005;**353**(20):2148-57 doi: 10.1056/NEJMoa050010[published Online First: Epub Date]].
527. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007;**34**(12):2417-22

528. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2008;**149**(8):521-30
529. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2011;**63**(3):775-82 doi: 10.1002/art.30195[published Online First: Epub Date]].
530. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;**69**(8):1475-8 doi: 10.1136/ard.2009.116475[published Online First: Epub Date]].
531. Schiopu E, Hsu VM, Impens AJ, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009;**36**(10):2264-8 doi: 10.3899/jrheum.090270[published Online First: Epub Date]].
532. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology* 2010;**49**(12):2420-8 doi: 10.1093/rheumatology/keq291[published Online First: Epub Date]].
533. Caglayan E, Axmann S, Hellmich M, et al. Vardenafil for the treatment of raynaud phenomenon: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Archives of internal medicine* 2012;**172**(15):1182-4 doi: 10.1001/archinternmed.2012.2271[published Online First: Epub Date]].
534. Hetzer S, Buhren BA, Schrumpf H, et al. Retrospective analysis of the frequency of centrofacial telangiectasia in systemic sclerosis patients treated with bosentan or ilomedin. *European journal of medical research* 2014;**19**(1):2 doi: 10.1186/2047-783X-19-2[published Online First: Epub Date]].
535. McLaughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *European journal of clinical investigation* 2006;**36 Suppl 3**:10-5 doi: 10.1111/j.1365-2362.2006.01688.x[published Online First: Epub Date]].
536. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *The European respiratory journal* 2004;**24**(3):353-9 doi: 10.1183/09031936.04.00028404[published Online First: Epub Date]].
537. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;**70**(1):32-8 doi: 10.1136/ard.2010.130658[published Online First: Epub Date]].
538. Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I, et al. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Rheumatology* 2010;**49**(3):583-7 doi: 10.1093/rheumatology/kep413[published Online First: Epub Date]].
539. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Nardi N, et al. Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004;**43**(11):1454-6 doi: 10.1093/rheumatology/keh340[published Online First: Epub Date]].
540. Dunne J, Dutz J, Shojania K, et al. Treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in a patient with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006;**45**(7):911-2 doi: 10.1093/rheumatology/kei129[published Online First: Epub Date]].
541. Parisi S, Bruzzone M, Centanaro Di Vittorio C, et al. Efficacy of bosentan in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis never treated with

- prostanoids. *Reumatismo* 2013;**65**(6):286-91 doi: 10.4081/reumatismo.2013.691[published Online First: Epub Date]].
542. Garcia de la Pena-Lefebvre P, Rodriguez Rubio S, Valero Exposito M, et al. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology* 2008;**47**(4):464-6 doi: 10.1093/rheumatology/ken001[published Online First: Epub Date]].
543. Tsifetaki N, Botzoris V, Alamanos Y, et al. Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis: a prospective 3-year followup study. *J Rheumatol* 2009;**36**(7):1550-2 doi: 10.3899/jrheum.080992[published Online First: Epub Date]].
544. Kurgyis Z, Varga R, Sick I, et al. Bosentan is effective against digital ulcerations and hyperkeratosis in systemic sclerosis. *Acta dermato-venereologica* 2011;**91**(6):716-7 doi: 10.2340/00015555-1138[published Online First: Epub Date]].
545. Roman Ivorra JA, Simeon CP, Alegre Sancho JJ, et al. Bosentan in clinical practice for treating digital and other ischemic ulcers in Spanish patients with systemic sclerosis: IBER-DU cohort study. *J Rheumatol* 2011;**38**(8):1631-5 doi: 10.3899/jrheum.101266[published Online First: Epub Date]].
546. Nagai Y, Hasegawa M, Hattori T, et al. Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *The Journal of dermatology* 2012;**39**(1):48-51 doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01299.x[published Online First: Epub Date]].
547. Hetteema ME, Zhang D, Stienstra Y, et al. No effects of bosentan on microvasculature in patients with limited cutaneous systemic sclerosis. *Clinical rheumatology* 2009;**28**(7):825-33 doi: 10.1007/s10067-009-1157-4[published Online First: Epub Date]].
548. Rosato E, Molinaro I, Borghese F, et al. Bosentan improves skin perfusion of hands in patients with systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2010;**37**(12):2531-9 doi: 10.3899/jrheum.100358[published Online First: Epub Date]].
549. Cutolo M, Ruaro B, Pizzorni C, 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 doi: 10.3899/jrheum.131284[published Online First: Epub Date]].
550. Moinzadeh P, Hunzelmann N, Krieg T. Combination therapy with an endothelin-1 receptor antagonist (bosentan) and a phosphodiesterase V inhibitor (sildenafil) for the management of severe digital ulcerations in systemic sclerosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;**65**(3):e102-4 doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.029[published Online First: Epub Date]].
551. Seibold JR, Denton CP, Furst DE, et al. Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2010;**62**(7):2101-8 doi: 10.1002/art.27466[published Online First: Epub Date]].
552. Allanore Y, Meune C, Vignaux O, et al. Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis: a magnetic resonance imaging and Tissue-Doppler echography study. *J Rheumatol* 2006;**33**(12):2464-9
553. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol* 1994;**21**(10):1838-44
554. Dhaun N, MacIntyre IM, Bellamy CO, et al. Endothelin receptor antagonism and renin inhibition as treatment options for scleroderma kidney. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009;**54**(4):726-31 doi: 10.1053/j.ajkd.2009.02.015[published Online First: Epub Date]].
555. Romaniello A, Viola G, Salsano F, et al. In systemic sclerosis patients, bosentan is safe and effective for digital ulcer prevention and it seems to attenuate the development of

- pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology* 2014;**53**(3):570-1 doi: 10.1093/rheumatology/ket424[published Online First: Epub Date]].
556. Parisi S, Peroni CL, Lagana A, et al. Efficacy of ambrisentan in the treatment of digital ulcers in patients with systemic sclerosis: a preliminary study. *Rheumatology* 2013;**52**(6):1142-4 doi: 10.1093/rheumatology/ket019[published Online First: Epub Date]].
557. Sumida H, Asano Y, Hatano M, et al. Effect of ambrisentan on peripheral circulation in patients with systemic sclerosis. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2014 doi: 10.3109/14397595.2014.885377[published Online First: Epub Date]].
558. Agard C, Carpentier P, Mouthon L, et al. Use of bosentan for digital ulcers related to systemic sclerosis: a real-life retrospective French study of 89 patients treated since specific approval. *Scandinavian journal of rheumatology* 2014 doi: 10.3109/03009742.2014.887768[published Online First: Epub Date]].
559. Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Pulmonary arterial hypertension therapy may be safe and effective in patients with systemic sclerosis and borderline pulmonary artery pressure. *Arthritis and rheumatism* 2012;**64**(4):1257-62 doi: 10.1002/art.33460[published Online First: Epub Date]].
560. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clinical and experimental rheumatology* 2001;**19**(5):503-8
561. Kumar U, Sankalp G, Sreenivas V, et al. Prospective, open-label, uncontrolled pilot study to study safety and efficacy of sildenafil in systemic sclerosis-related pulmonary artery hypertension and cutaneous vascular complications. *Rheumatology international* 2013;**33**(4):1047-52 doi: 10.1007/s00296-012-2466-5[published Online First: Epub Date]].
562. Beretta L, Caronni M, Origgi L, et al. Hormone replacement therapy may prevent the development of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Scandinavian journal of rheumatology* 2006;**35**(6):468-71
563. Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *British journal of rheumatology* 1997;**36**(2):239-43