



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

TESI DOCTORAL

**ESTUDI EPIDEMIOLÒGIC I DELS FACTORS PREDICTIUS
DE DESENVOLUPAMENT DE LA CRISI RENAL
ESCLERODÈRMICA EN LA COHORT DEL
REGISTRE ESPANYOL D'ESCLERODÈRMIA**

Tesi presentada per optar al grau de Doctor

Doctorand:

Xavi Pla Salas

Director:

Dr. Carles Tolosa Vilella

Tutor:

Dr. Vicent Fonollosa Pla



Universitat Autònoma
de Barcelona

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de Doctorat de Medicina, Departament de Medicina

Barcelona, 2022

“A l’Esther i la Janna”

Agraïments

Primer de tot, voldria agrair a totes les persones que han contribuït a que aquest treball s'hagi pogut plantejar, realitzar i completar, i també als que prèviament m'hi han ajudat a arribar.

En primer lloc volia agrair principalment al Dr. Carles Tolosa Vilella que m'ha donat la oportunitat de realitzar aquest treball i que m'ha guiat en el seu camí, des de proposar-me la idea inicial, a acompanyar-me i instruir-me en el seu desenvolupament, i finalment a la correcció i perfeccionament del seu manuscrit. Dono un miler de gràcies per les seves incansables hores de treball i disposició a ajudar-me i fer-me progressar. I per la seva absoluta generositat alhora de compartir els seus enormes coneixements sobre aquesta malaltia i sobre el món de la recerca en general, pel que ha esdevingut un gran mestre per a mi. I finalment per haver estat el pal de paller en el que m'he recolzat per poder fer d'aquesta tesi una realitat.

També, d'una forma molt especial, agrair a la Dra. Carmen Pilar Simeón Aznar l'ajuda inestimable en disseny i planteig d'aquest estudi, que ha estat dificultós i enrevessat en alguns aspectes, per la seva capacitat de resolució dels entrebancs que ens hi hem trobat, per la seva capacitat d'anàlisi crítica i de visió en la recerca en Esclerosi Sistèmica, malaltia de la qual és una referent de talla mundial i de la que sempre se'n aprèn alguna cosa nova. En definitiva, agrair la seva importantíssima contribució a aquest treball, i la seva disposició sempre a ajudar-me i animar-me en el procés.

Agraïment al Dr. Vicent Fonollosa Pla per l'ajuda oferta en l'estudi en la tutorització i pel lideratge i impuls arreu en la recerca i divulgació de coneixements sobre l'Esclerosi Sistèmica.

També agrair al Dr. Alfredo Guillén del Castillo, per la seva ajuda en el disseny i iconografia del treball i per les estones compartides en congressos difonent treballs del RESCLE.

Vull agrair especialment al professor Salva Ortiz, pel seu anàlisi estadístic, i per l'ajuda i esforç que ha requerit aquest treball en concret, amb un recorregut prou accidentat. I també a la Sra. Almudena Sánchez. Gràcies a tots dos per la disponibilitat immediata i eficiència en resoldre'm tots els dubtes estadístics.

A tots els investigadors del RESCLE, per haver contribuït a fer possible que el registre adquireixi una dimensió formidable gràcies a la qual s'ha pogut aconseguir una recerca d'alt nivell en aquesta malaltia en el nostre entorn, i per tenir la oportunitat d'haver-hi contribuït i de protagonitzar-ne una petita part.

A l'amic, company i cap, l'estimat Dr. Gianni Lucchetti D'Aniello, amb qui vaig compartir gloriosos anys de descobrir i aprendre i tractar malalts amb malalties autoimmunitàries, amb qui

vam crear la unitat de Malalties Autoimmunitàries Sistèmiques a Vic i amb qui hem compartit tants i tants pacients, dubtes i mal de caps. Sense aquella aventura i la seva empenedoria contagiosa no hagués tingut la oportunitat d'entrar en aquesta branca de la medicina ni haver generat la oportunitat de fer-ne la tesi.

Agrair la meva estimada Dra. Marià Baldà i Masmiquel, per estar ajudant-me incansablement amb el registre RESCLE i tenir sempre una inspiradora energia positiva. És sempre un plaer col·laborar en els diferents treballs de recerca compartits.

Al meu amic, i referent en la professió i en la vida, del que sempre rebo grans consells, el Dr. Ricard Comet i Monte, que m'ha animat i esperonat en la consecució d'aquesta fita.

Als meus referents mèdics i en qui m'he inspirat alhora de desenvolupar les meves competències professionals com el Dr. Manel Monteagudo, Dr. Arnau Casanovas, Dra. Rosa Jordana, Dra. Gemma Vidal i Dr. Quim Oristrell

Als Drs. Gabi López, Rubén Cardona, Isaac Pons, i en general al Servei de Medicina Interna d'Althaia, per haver-me cobert en permisos i baixes en les que he pogut dedicar hores inacabables a realitzar aquest treball. En especial al Dr. Domingo Ruiz i a la política de recerca d'Althaia que m'han donat facilitats per poder tirar endavant aquest treball.

Als meus amics de la P.X., el Xavi, l'Ivan, el Marc i l'Albert i les seves parelles, per ser essencials; i també a la meva altra colla adoptada de M.B., en Carlos, l'Àlex, el Jona, l'Ignasi, l'Àngel, en Lluís, l'Ivan, el Juan i en Markel i parelles. A tots ells, que han estat també necessaris per saludables desconexions de la professió i per haver compartit amb ells tants moments mítics.

Especialment, agraïment a la família, primer als meus pares, Roser i Ramón, que gràcies al seu esforç i treball, descomunals, amb el que han empès endavant una família nombrosa i m'han donat la oportunitat d'accedir a estudiar medicina. I per gravar-me a foc que el treball dur, la dedicació i la constància són la base per assolir totes les fites que un es proposi. Als meus germans, Jordi, Maria i Carmina i al meu cunyat el Dabi, per estimar-me, per ajudar-me, per ensenyar-me en la vida, en els alts i baixos, i en el que realment compta. Dono gràcies sovint al destí per tenir-vos sempre a prop. Als meus nebots Carla, Roger, Marta, Marc, Pau, Ignasi, Jan i Jordi, per fer-nos omplir de felicitat i energia tantes i tantes estones veient-vos créixer en tot.

I per últim, menció especial pel nucli familiar, a la incombustible Esther agrair-li el suport logístic, l'ajuda i comprensió que m'ha procurat, que són difícilment compensables i sobretot per ser el motor de la nostra petita família. I a la meva filla Janna que és la més gran generadora d'alegria, il·lusió i amor que mai he tingut. L'esforç, el camí i el resultat d'aquest projecte us el dedico a vosaltres.

ABREVIACIONES

Abreviacions

Ac: anticossos

ACa: antagonistes del calci

ACA: anticossos anti-centròmer

ACR: American College of Rheumatology

AHMA: anèmia hemolítica microangiopàtica

ANA: anticossos anti-nuclears

ARA: anticossos anti-RNA polimerasa III

ARA-II: antagonistes del receptor de l'angiotensina-II

ARE: antagonistes del receptor de l'endotelina-1

ATA: anticossos anti-Topoisomerasa I

CA: cohort antiga

CP: capil·laroscòpia periungueal

CR: cohort recent

CRE: crisi renal esclerodèrmica

CRE-HTA: crisi renal esclerodèrmica hipertensiva

CRE-NTA: crisi renal esclerodèrmica normotensiva

CVF: capacitat vital forçada

DE: desviació estàndard

DLCO: difusió pulmonar de monòxid de carboni

ES: esclerosi sistèmica

EScd: esclerosi sistèmica amb esclerosi cutània difusa

EScd-CA: cohort antiga de pacients amb ES i esclerosi cutània difusa

EScd-CR: cohort recent de pacients amb ES i esclerosi cutània difusa

EScl: esclerosi sistèmica amb esclerosi cutània limitada

EScl-CA: cohort antiga de pacients amb ES i esclerosi cutània limitada

EScl-CR: cohort recent de pacients amb ES i esclerosi cutània limitada

ES-CRE: cohort de casos d'esclerosi sistèmica que han desenvolupat CRE

ES no-CRE: cohort de controls d'esclerosi sistèmica que no han desenvolupat CRE

ES-CA: cohort antiga del global de pacients amb esclerosi sistèmica

ES-CR: cohort recent del global de pacients amb esclerosi sistèmica

ES-MAT: microangiopatia trombòtica associada a esclerosi sistèmica

ESse: esclerosi sistèmica sense esclerosi cutània

ET-1: endotelina-1

EULAR: European League Against Rheumatism

EUSTAR: European Scleroderma Trials and Research Group
FDE-5: fosfodiesterasa 5
FE: fracció d'ejecció
FR: fenomen de Raynaud
GAVE: lesions vasculars ectàsiques de l'antre gàstric
GC: glucocorticoides
HAP: hipertensió arterial pulmonar
HLA: antigen de leucòcit humà
HTA: hipertensió arterial sistèmica
HTP: hipertensió pulmonar
IC: insuficiència cardíaca
IECA: inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina
IFI: immunofluorescència indirecta
IRA: insuficiència renal aguda
IRC: insuficiència renal crònica
LES: lupus eritematós sistèmic
MAS: malaltia autoimmunitària sistèmica
MAT: microangiopatia trombòtica
MEC: matriu extracel·lular
MII: miopatia inflamatòria idiopàtica
mmHg: mil·límetres de mercuri
MPI: malaltia pulmonar intersticial
mRSS: classificació d'afectació cutània de Rodnan modificada o modified Rodnan Skin Score
PA: pressió arterial
PAD: pressió arterial diastòlica
PAPs: pressió arterial pulmonar sistòlica
PAS: pressió arterial sistòlica
PDN: prednisona
PFR: proves funcionals respiratòries
Pre-ES: pre-esclerodèrmia
RESCLE: registre espanyol d'esclerodèrmia
SPRE: síndrome pulmonar-renal esclerodèrmica
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
TCAR: tomografia computeritzada d'alta resolució
TMO: transplantament de medul·la òssia
TSR: teràpia de substitució renal
UD: úlceres digitals

VC: vasoconstricció
VD: vasodilatadors
VE: ventricle esquerre

ÍNDEX

Índex

Resum.....	17
Summary.....	21
1. Introducció.....	23
1.1. Apunt històric i definició d'Esclerosi Sistèmica.....	25
1.2. Etiopatogènia.....	25
1.2.1. Disfunció microvascular.....	26
1.2.2. Fibrosi tissular.....	26
1.2.3. Procés inflamatori autoimmunitari.....	26
1.3. Criteris classificatoris i subtipus.....	28
1.4. Manifestacions clíniques.....	31
1.5. Perfil immunològic.....	32
1.6. Tractament.....	33
1.7. Pronòstic.....	35
1.8. Crisi renal esclerodèrmica.....	35
1.8.1. Definició i criteris classificatoris.....	35
1.8.2. Epidemiologia de la CRE.....	38
1.8.3. Fisiopatologia de la CRE.....	41
1.8.4. Anatomia patològica de la CRE.....	44
1.8.5. Factors associats a la CRE.....	45
1.8.6. Manifestacions clíniques de la CRE.....	47
1.8.7. Tipus de CRE.....	49
1.8.8. Diagnòstic diferencial.....	50
1.8.9. Exposició farmacològica i risc de CRE.....	51
1.8.10. Tractament de la CRE.....	52
1.8.11. Pronòstic de la CRE.....	55
2. Justificació de l'estudi	59
3. Hipòtesi	63
4. Objectius	67
4.1. Objectiu principal.....	69
4.2. Objectius secundaris	69
5. Pacients i mètodes.....	71
5.1. Pacients.....	73
5.2. Mètodes	73

5.2.1. Definició de variables.....	73
5.2.2. Definició de les cohorts comparatives.....	76
5.3. Anàlisi estadístic.....	81
5.3.1. Anàlisi de la CRE de la cohort RESCLE.....	81
5.3.2. Anàlisi epidemiològic de la CRE de 2 cohorts temporals.....	81
6. Resultats	83
6.1. Resultats de l'estudi de la CRE de la cohort RESCLE.....	85
6.1.1. Característiques de la cohort global d'ES.....	85
6.1.2. Característiques i evolució dels pacients amb CRE.....	88
6.1.3. Característiques dels pacients amb i sense CRE (ES-CRE vs. ES no-CRE).....	89
6.1.4. Factors predictors de la CRE.....	95
6.2. Resultats de l'estudi de l'epidemiologia de la CRE al llarg del temps.....	96
6.2.1. Incidència i prevalença de la CRE al llarg del temps.....	96
6.2.2. Característiques dels pacients amb ES de la cohort recent vs. la cohort antiga (ES-CR vs. ES-CA).....	100
6.2.2.1 Comparació de les cohorts temporals (ES-CR vs. ES-CA). Anàlisi univariat.....	100
6.2.2.2 Definició dels factors independents associats a una menor prevalença de CRE en l'ES-CR. Anàlisi multivariat.....	104
6.2.3. Característiques dels pacients amb EScd de la cohort recent vs. la cohort antiga (EScd-CR vs. EScd-CA).....	105
6.2.3.1 Comparació de les cohorts temporals (EScd-CR vs. EScd-CA). Anàlisi univariat.....	106
6.2.3.2 Definició dels factors independents associats a una menor prevalença de CRE en l'EScd-CR. Anàlisi multivariat.....	109
6.2.4. Característiques dels pacients amb EScl de la cohort recent vs. la cohort antiga (EScl-CR vs. EScl-CA).....	109
6.2.4.1 Comparació de les cohorts temporals (EScl-CR vs. EScl-CA). Anàlisi univariat.....	110
6.2.4.2 Definició dels factors independents associats a una menor prevalença de CRE en l'EScl-CR. Anàlisi multivariat.....	113
7. Discussió	115
8. Conclusions.....	139
9. Línies futures d'investigació	143
10. Bibliografia	147

RESUM

Resum

La crisi renal esclerodèrmica (CRE) és una complicació poc freqüent però greu de l'esclerosi sistèmica (ES), habitualment associada a mal pronòstic. Algunes sèries d'ES publicades en les darreres dècades han mostrat una tendència a la disminució en la prevalença de la CRE, mentre que altres autors no han detectat variacions en l'epidemiologia de la CRE al llarg del temps. A més hi ha pocs estudis en el nostre territori que hagin investigat les variacions epidemiològiques de la CRE al llarg del temps o bé que hagin descrit les característiques de pacients amb CRE i els factors de risc per desenvolupar-la.

Els objectius del present treball han estat analitzats en dos estudis seqüencials: en el primer estudi, l'objectiu ha estat caracteritzar la cohort de CRE en el registre espanyol d'esclerodèrmia (RESCLE) i determinar la seva epidemiologia i els seus factors predictius. En el segon estudi, l'objectiu ha estat investigar si s'ha produït algun canvi en l'epidemiologia de la CRE al llarg del temps i, en cas d'haver-n'hi, identificar les seves possibles causes.

En el primer estudi es van identificar 44 casos de CRE dins la cohort global de 1939 amb ES. Es van caracteritzar les seves dades demogràfiques i pronòstiques, i se'n va determinar l'epidemiologia. Així, es va constatar que la cohort espanyola de CRE té una prevalença molt baixa, del 2.3%, però en consonància amb les publicacions recents del nostre entorn. Seguidament, es van comparar les característiques dels casos de CRE amb els controls d'ES, identificant els següents factors predictors de CRE: pertànyer al subtipus d'esclerosi cutània difusa (EScd), període de temps més curt entre el debut i el diagnòstic d'ES, positivitat d'anticossos RNA polimerasa III (ARA) i major ús de glucocorticoides (GC) i d'anàlegs de la prostaciclina. Els resultats també van mostrar un alta morbiditat i mortalitat en aquesta sèrie, amb 30% de requeriment de teràpia renal substitutiva i una taxa de mortalitat al primer any de seguiment del 34%.

En el segon estudi, es van comparar la prevalença i incidència de CRE en 2 cohorts temporals diferents. Una cohort antiga (CA) amb pacients amb ES diagnosticats abans del 31 de Desembre del 2002 i una cohort recent (CR) amb pacients amb ES diagnosticats a partir d'aquesta data. Es va observar un descens significatiu en la prevalença (3.7% vs. 1.3%) i incidència (3.5%

vs. 1.08%) de la CRE al llarg del temps. Posteriorment, s'ha comparat les dues cohorts temporals (CR vs. CA) per tal d'identificar les causes d'aquesta variació epidemiològica. S'han identificat els següents factors associats a la CR: major prevalença de subtipus d'ES inicial i pre-ES, menor compliment de criteris ACR/EULAR 2013, major edat al diagnòstic d'ES, major exposició al fum del tabac, menor antecedent d'hipertensió arterial (HTA), menor prevalença d'afectació orgànica (úlceres digitals (UD), telangièctasis, calcinosi, malaltia pulmonar intersticial (MPI), neuropatia perifèrica i síndrome seca), menor presència de patrons esclerodèrmics a la capil·laroscòpia periungueal (CP), menor mortalitat global i un increment d'ús de tractament farmacològic per l'ES (major ús d'antagonistes del calci (ACa), vasodilatadors (VD) específics, antagonistes del receptor de l'endotelina-1 (ARE), inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina (IECA), antagonistes del receptor de l'angiotensina-II (ARA-II) i immunosupressors). La mortalitat global va ser del 18%, però amb una millora significativa al llarg del temps (29% vs. 11%).

A la llum dels resultats d'aquesta àmplia cohort espanyola de pacients amb ES del registre RESCLE, podem concloure que: 1) la prevalença de CRE en la cohort de pacients amb ES és baixa (2.3%), tot i que s'ha associat a una supervivència reduïda respecte els pacients amb ES sense CRE; 2) els factors predictius de CRE identificats en aquest estudi han estat: el subtipus EScd, un temps més curt entre el debut i diagnòstic d'ES, major presència d'ARA i un major ús de GC i d'anàlegs de la prostaciclina; 3) la prevalença de la CRE ha disminuït significativament al llarg del temps en la cohort global. Es destacable que hi ha hagut una reducció de la prevalença en el subtipus EScl, però no en el subtipus EScd; 4) Els factors associats a una baixa prevalença de CRE en la CR són: major presència de subtipus precoces (ES inicial i pre-ES), major antecedent de tabaquisme i major edat al diagnòstic d'ES, però menor compliment de criteris classificatoris, menor antecedent d'HTA, UD, telangièctasis, calcinosi, MPI, neuropatia perifèrica i síndrome sec, així com menor presència de patrons esclerodèrmics a la CP. Així mateix, la CR s'ha associat també amb major ús de tractaments farmacològics, com ara els ACa, VD específics, IECA, ARA-II, i immunosupressors, i a una menor taxa de mortalitat.

Summary

Scleroderma renal crisis (SRC) is a rare but severe Systemic Sclerosis (SSc) complication usually associated with bad prognosis. Some published SSc series in recent decades have shown a downward trend in the SRC prevalence, although other authors have not found any variation in SRC epidemiology. In addition, there are few studies assessing the epidemiological variations of SRC over time, as well as describing the characteristics of patients with SRC and the risk factors for developing it.

The objectives of the present investigation were analysed in two sequential studies: the aim of the first study was to characterize the SRC cohort of the Spanish Systemic Sclerosis registry (RESCLE) and to identify its epidemiology and predictors. The aim of the second study was to assess whether the epidemiology of SRC had undergone any variation over time and to determine the causes if there was any change.

In the first study, 44 SRC cases were identified from the entire SSc cohort (n=1939). Demographic and prognostic data were characterized and the SRC epidemiology was assessed. Thus, a SRC prevalence of 2.3% was established in this Spanish SSc cohort, which was considered very low but it is in accordance with recent SSc series. Thereafter, the characteristics of SRC cases and SSc controls were compared, and the following predictive factors were identified: diffuse cutaneous SSc subset, shorter period of time from SSc onset to diagnosis, RNA polymerase III antibodies positivity, and higher use of glucocorticoids and prostacyclin analogues. The results also indicated a high morbidity and mortality in this series, with 30% of patients requiring renal replacement therapy and mortality rate of 34% in the first year of follow-up.

In the second study, the prevalence and incidence of SRC were compared between two different temporal cohorts. An old cohort (OC) of SSc patients diagnosed before December 31st 2002 vs. recent cohort (RC) of SSc patients diagnosed thereafter. A significant decrease in the SRC prevalence (3.7% vs. 1.31%) and incidence (3.5% vs. 1.08%), has been observed over time. Thereafter, both temporal cohorts (RC vs. OC) were compared to assess the causes of this

epidemiological variation. Thus, the RC was associated to higher prevalence of early SSc and pre-SSc, lesser 2013 ACR/EULAR criteria fulfilling, older age at diagnosis, higher smoking history, lesser arterial hypertension history, lesser organic involvement (less prevalence of digital ulcers, telangiectasis, calcinosis, interstitial pulmonary disease, peripheral neuropathy and sicca syndrome), lesser scleroderma pattern at nailfold capillaroscopy, lesser overall mortality and to a notably increase in SSc treatment use (higher use of calcium channel blockers, specific vasodilators, Endothelin 1 receptor antagonists, angiotensin converter enzyme inhibitors, angiotensin-II receptor blockers, and immunosuppressants). Overall mortality rate was 18%, but a significant improvement in mortality was observed over time (29% vs. 11%).

Considering the data from this large Spanish study of SSc patients from the RESCLE registry, we can conclude that: 1) SRC prevalence is low (2.3%) in SSc cohort, but it was associated with reduced survival respect SSc patients with no SRC; 2) the predictive factors for SRC identified in the present study were: diffuse cutaneous SSc subset, short time from SSc onset to SSc diagnosis, presence of RNA polymerase III and use of glucocorticoids and prostacyclin analogues; 3) the prevalence of SRC has decreased significantly over time in the overall SSc cohort, due to the substantial decrease in prevalence in the limited cutaneous SSc subset but not in the diffuse cutaneous SSc subset; 4) Factors associated with low SRC prevalence in the recent cohort of SSc are: greater presence of early subtypes (early and very early SSc), greater exposure to tobacco, and older age at diagnosis but lesser SSc classification criteria fulfilment, history of hypertension, UD, telangiectasis, calcinosis, MPI, peripheral neuropathy and dry syndrome, as well as lesser presence of scleroderma patten on capillaroscopy. In addition, the recent cohort is also associated with a higher use of pharmacological treatments, specifically calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin-II receptor blockers, specific vasodilators and immunosuppressants, and lower overall mortality rate.

1.INTRODUCCIÓ

1.Introducció

1.1 Apunt històric i definició d'Esclerosi Sistèmica

Històricament, es considera que fou el clínic Carlo Curzio el primer en descriure a la literatura mèdica un cas suggestiu d'aquesta malaltia (Nàpols 1753). Exposava el cas d'una pacient de 17 anys amb enduriment de la pell de cara i cos, però que millorava amb tractaments com flebotomia o sals de mercuri, posant en dubte el diagnòstic real d'ES, atès el coneixement que avui dia tenim sobre la malaltia (1). Probablement no fou fins el segle XIX (1874) que un altre autor, Gintrac, va fer una descripció de 4 casos, que es podrien considerar la primera sèrie descrita fiable d'ES. A partir d'aquesta descripció, si que es va començar a utilitzar el terme "esclerodèrmia" que es va acabar establint com a una entitat clínica. Posteriorment, Maurice Raynaud defineix un cas d'una pacient amb esclerodèrmia i "*asfíxia local induïda pel fred*", definint per primer cop el que seria un símptoma cardinal de la malaltia que va adoptar el seu nom: fenomen de Raynaud (FR).

Etimològicament, el terme esclerodèrmia prové del grec "*sklerós*" i "*dérma*" que significa pell endurida. I el terme Esclerodèrmia o Esclerosi Sistèmica es defineix com una malaltia autoimmunitària sistèmica (MAS) crònica amb afectació multiorgànica, dins les malalties minoritàries. La seva patogènia es veu relacionada amb la disfunció microvascular, el dipòsit excessiu de matriu extracel·lular (col·lagen) i l'activació patològica del sistema immunològic amb producció d'auto-anticossos (2,3).

1.2 Etiopatogènia

Actualment, es creu que l'ES està desencadenada per una sèrie d'agents ambientals que actuen sobre un individu genèticament predisposat. La patogènia es caracteritza per tres processos fonamentals i interrelacionats: lesió de l'endoteli vascular, mala regulació de la producció de teixit connectiu i l'activació patològica del sistema immunitari que desenvolupa autoimmunitat.

1.2.1 Disfunció microvascular

La vasculopatia de l'ES afecta totes les capes dels petits vasos i capil·lars, caracteritzant-se per presentar vasoconstricció (VC) exagerada, hiperplàsia de les capes íntima i adventícia, inflamació i trombosi. La troballa fonamental és la hiperplàsia fibròtica de la capa íntima dels vasos (4). Un cop danyada la cèl·lula endotelial, es produeix un desequilibri vaso-regulador amb augment de substàncies vasoconstrictores (Endotelina 1 (ET-1)), disminució de les vasodilatadores (Òxid nítric), i una alteració dels fenòmens reparatius vasculars.

1.2.2 Fibrosi tissular

El procés fibròtic és un procés complex i no ben conegut. En gran part es creu que és conseqüència d'una proliferació i augment de l'activitat dels fibroblasts junt amb un desequilibri a favor de l'acumulació de col·lagen en la matriu extracel·lular (MEC). Els fibroblasts generen espècies reactives d'oxigen i realitzen la diferenciació a miofibroblasts, que secreten altres mediadors profibròtics com el factor de creixement tumoral β i el factor creixement del teixit connectiu afavorint la retroalimentació del procés. A més, són els responsables de la producció excessiva de MEC, que està formada per col·lagen, elastina, glucosaminoglicans i fibronectina (5). L'excessiu dipòsit de col·lagen provoca rigidesa, disminueix l'elasticitat dels òrgans i augmenta l'estrès mecànic. Les integrines de la superfície del miofibroblast sense l'estrès mecànic i perpetuen la seva activació i el procés fibròtic (6).

1.2.3 Procés inflamatori autoimmunitari

Existeix activació del sistema immunitari tant innat com adaptatiu (7). I s'ha trobat cèl·lules T activades a sang perifèrica i teixit cutani de l'ES (8). Els limfòcits B estan hiperactivats provocant la producció dels diferents autoanticossos de la malaltia. A més, infiltren teixits i mostren augment dels marcadors d'activació, molècules coestimuladores, el factor d'activació dels limfòcits B, el CD19 i el CD21 (9).

1.3 Criteris classificatoris i subtipus

Com passa en altres malalties autoimmunitàries la classificació de l'ES ha requerit de la creació d'uns criteris per seleccionar pacients amb característiques similars. A més donades les característiques d'aquesta malaltia en que hi ha diferències substancials entre els propis pacients, també ha calgut la creació de criteris per poder categoritzar-los en diferents subtipus. Tot i que l'objectiu és que siguin criteris amb alta sensibilitat i especificitat, no són del 100%, i el seu ús, és fonamental en recerca. Però els criteris de classificació no son el mateix que criteris diagnòstics. Els criteris diagnòstics, utilitzats en la pràctica clínica, es relacionen amb la probabilitat de tenir la malaltia o no, podent diagnosticar el pacient d'una malaltia definida si compleix els criteris, però de probable o possible si no els compleix tots. Idealment, el millor seria tenir criteris classificatoris i diagnòstics superposables. Tanmateix, aquest fet és molt evident en l'ES que és una malaltia amb una gran variabilitat en les manifestacions clíniques, història natural i en la morbimortalitat. I per tant, necessitem classificar els pacients en subgrups semblants en clínica i en pronòstic per poder diagnosticar-los d'ES i classificar-los en subgrups de forma precoç per homogeneïtzar al màxim els diferents subtipus de pacients i avançar en la seva investigació i tractament.

En l'actualitat els criteris classificatoris de l'ES són els consensuats per l'American College of Rheumatology (ACR) i l'European League Against Rheumatism (EULAR) (10), Taula 1.

Taula 1. Criteris classificatoris d'esclerosi sistèmica, segons ACR/EULAR de 2013 (10).

Ítem	Sub-Ítem	Puntuació
· Induració cutània dels dits proximal a articulació MCF		9
· Induració cutània distal a MCF*	· Tumefacció dels dits	2
	· Esclerodactília (distal a MCF i proximal a IFP)	4
· Lesions als palpissos dels dits*	· Úlceres digitals	2
	· Cicatrius puntiformes	3
· Telangièctasis		2
· Alteracions capil·laroscòpiques (dilatacions i/o pèrdua de capil·lars)		2
· Afectació pulmonar*	· Hipertensió arterial pulmonar	2
	· Malaltia pulmonar intersticial	2
· Fenomen de Raynaud		3
· Ac específics d'ES	ACA, ATA, ARA	3
CLASSIFICACIÓ D'ESCLEROSI SISTÈMICA: puntuació \geq 9 punts		
*Puntuació màxima del sub-ítem amb puntuació més alta o d'un únic sub-ítem		

Ac: anticossos; ACA: Ac anti-centròmer; ARA: Ac anti-RNA polimerasa III; ATA: Ac anti-Topoisomerasa-I (anti Scl-70); ES: esclerosi sistèmica; IFP: interfalàngiques proximals; MCF: metacarpofalàngiques.

Però l'evolució dels criteris classificatoris en subtipus d'ES al llarg del temps, ha estat la següent: En 1998 LeRoy i cols. (11) van classificar l'ES segons el grau d'esclerosi cutània en: 1) Esclerosi sistèmica cutani difusa (EScd): amb induració cutània distal i proximal a colzes i genolls; i 2) Esclerosi sistèmica cutani limitada (EScl): amb induració cutània distal a colzes i genolls però pot incloure l'afectació facial. En 1996, Denton i cols. (12), van encunyar el terme "pre-esclerodèrmia" per aquells pacients que no compleixen els criteris classificatoris i que es caracteritzen per presentar a) presència de FR; b) alteracions capil·laroscòpiques típiques; i c) anticossos anti-nuclears (ANA) específics (anti-Centròmer (ACA), anti-Topoisomerasa-1 (ATA) o patró nucleolar). En 2001 LeRoy i Medsger van revisar la seva classificació prèvia i van definir el subtipus d'"ES limitada o inicial" per incloure les formes més precoces, tot i que després es va re-nomenar com "pre-esclerodèrmia o ES precoç" per evitar confusió amb ES cutània limitada (13). Per altra banda, també es defineix un nou subtipus que presenta afectació orgànica pròpia de l'ES, FR o canvis vasculars equivalents i presència d'ANA específics, però sense induració cutània, i que se'ls anomena "ES sine esclerodèrmia" (ESse) (14).

En 2011, Valentini i cols. (15) van observar que fins un 43% dels pacients amb pre-esclerodèrmia, presentaven afectació orgànica subclínica quan se'ls avaluava de forma protocol·litzada amb Ecocardiograma, manometria esofàgica i proves de funció respiratòria (PFR). Per tant, s'evidenciava que hi havia un nombre important de pacients sense esclerosi cutània i que no complien criteris d'ES i que en un primer moment, es van classificar com pre-esclerodèrmia o ES inicial. Aquests termes es van utilitzar indistintament fins que, en 2013 es van publicar els criteris actuals de classificació de l'ES. Va ser en un estudi del registre RESCLE liderat per Trapiella i cols., en 2017, que va mostrar que aquests pacients es podien definir en 2 subtipus ben diferenciats: 1) “pre-esclerodèrmia o ES molt precoç”: pacients amb FR i ANA específics d'ES o patró nucleolar per immunofluorescència indirecta (IFI) i/o alteracions capil·laroscòpiques suggestives d'ES i 2) “ES precoç o inicial”: pacients que complien criteris de pre-esclerodèrmia i tenien afectació orgànica incipient, com hipotonia de l'esfínter esofàgic inferior, descens de la capacitat de difusió del monòxid de carboni (DLCO) sense MPI o hipertensió arterial pulmonar (HAP), disfunció diastòlica del ventricle esquerre (VE) per Ecocardiograma o manifestacions múscul-esquelètiques o vasculars, com UD, telangièctasis, calcinosi o artritis, sense arribar a complir criteris d'ES definida (16), Taula 2 i Taula 3. Els autors van observar que el 8.3% de pacients classificats de pre-esclerodèrmia i fins un significatiu 28% dels classificats d'ES inicial evolucionaven a una ES definida. Aquesta proposta de classificació vas ser considerada la més apropiada en un article de revisió d'un referent de la malaltia, el Professor Matucci Cerinic (17).

Taula 2. Subtipus d'ES i les seves característiques tal com en consideren a l'actualitat.

Característiques	EScd	EScl	ESse	ES inicial	Pre-ES
· FR i capil·laroscòpia amb patró d'ES i/o ANA +	+	+	+	+	+
· afectació orgànica subclínica o UD/Telangièctasis	+	+	+	+	-
· afectació orgànica definida d'ES	+	+	+	-	-
· esclerosi cutània distal	+	+	-	-	-
· esclerosi cutània proximal	+	-	-	-	-

ANA: anticossos antinuclears; EScd: esclerosi sistèmica cutània difusa; EScl: esclerosi sistèmica cutània limitada; ESse: esclerosi sistèmica sine escleroderma; FR: fenomen de Raynaud; Pre-ES: pre-esclerodèrmia; UD: úlceres digitals.

Taula 3. Classificació en subtipus d'esclerodèrmia i pre-esclerodèrmia.

Esclerodèrmia cutània difusa
<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosi cutània proximal a colzes i genolls • Fenomen de Raynaud de menys d'un any d'evolució • Presència de friccions tendinoses • Alteracions capil·laroscòpiques amb pèrdua capil·lar • Incidència precoç i significativa de malaltia renal, intersticial pulmonar, gastrointestinal difusa i miocardiaca. Aparició d'hipertensió pulmonar. • Anticossos anti-topoisomerasa o anti-Scl-70 (ATA) (30%) i anti-RNA polimerasa I, II, III (ARA) (12%)
Esclerodèrmia cutània limitada
<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosi cutània limitada a colzes i genolls però que poden afectar cara i coll • Fenomen de Raynaud durant anys, ocasionalment dècades • Alteracions capil·laroscòpiques amb dilatació i poca pèrdua capil·lar • Incidència tardana d'hipertensió arterial pulmonar, calcinosi, malaltia gastrointestinal, telangièctasis o malaltia pulmonar intersticial difusa. • Malaltia renal mol rara • Anticossos anti-centròmer (ACA) del 70 al 80%
Esclerosi sistèmica sine escleroderma
<ul style="list-style-type: none"> • No esclerosi cutània • Fenomen de Raynaud o equivalent (úlceres o cicatrius puntiformes, patró esclerodèrmic a la capil·laroscòpia) • Anticossos antinuclears. Poden estar presents: ATA, ACA, Anti-RNA polimerasa I, II o III • Afeccions viscerals típiques d'esclerodèrmia: hipomotilitat esofàgica distal o intestinal, malaltia pulmonar intersticial, hipertensió pulmonar, malaltia cardíaca, crisi renal esclerodèrmica.
Pre-esclerodèrmia
<ul style="list-style-type: none"> • Fenomen de Raynaud • Alteracions capil·laroscòpiques i/o • Auto-anticossos antinuclears (ANA) específics (anti-Topoisomerasa-I (ATA), anti-centròmer (ACA), anti-RNA polimerasa I, II o III (ARA), U3 RNP, Pm-Scl, Th/To) o ANA positius amb patró d'immunofluorescència nucleolar.
Esclerodèrmia inicial
<ul style="list-style-type: none"> • Criteris de pre-esclerodèrmia • Úlceres digitals, telangièctasis, calcinosi, i/o artritis i/o • Afeccions viscerals incipients: esfínter esofàgic inferior hipotens, difusió de monòxid de carboni baixa, disfunció diastòlica del ventricle esquerre.

1.4 Manifestacions clíniques

Les manifestacions clíniques són diverses i importants de cara al diagnòstic i a la classificació de la malaltia.

L'afectació cutània és la manifestació cardinal de la malaltia i sol presentar-se en 3 fases: Primer un fase edematosa amb tumefacció dels dits o “dits en salsitxa” o “puffy fingers”. Segon una fase d'induració de la pell amb desaparició de les arrugues (excepte les peribucals que acompanyen la microstomia), impossibilitant-ne el pessic. Per últim una fase d'atròfia. Tot i que la seva valoració és subjectiva hi ha una escala quantitativa molt útil per graduar la gravetat de l'esclerosi cutània, la “modified Rodnan skin score” (mRSS) (18).

El FR és el símptoma més freqüent de la malaltia i es tracta d'un vasoespasme autolimitat i transitori d'arterioles distals de mans i peus, desencadenat per fred o estrès, provoquen canvis de coloració dels dits que poden ser en 3 fases: asfíctica, de color blanc, cianòtica, de color blavós i hiperèmica, de color vermellós (19).

L'afectació múscul-esquelètica es pot manifestar amb clínica d'artràlgies, poliartritis, miositis proximal, freds tendinosos, calcinosi i contractures articulars (20).

L'afectació pulmonar es sol manifestar en forma de MPI en un 80% dels pacients amb ES. Sol aparèixer en els primers 5 anys de la malaltia tot i que només el 25-30% desenvoluparà una fibrosi pulmonar progressiva (21).

La HAP afecta al 15% dels pacients, predominantment a pacients amb EScl i s'associa a un pronòstic dolent d'aquests pacients. L'ecocardiograma transtoràcic és útil pel cribatge d'aquesta complicació tot i que la regurgitació tricuspídica, imprescindible per a l'estimació de la pressió sistòlica de l'artèria pulmonar (PAPs), està absent en un 15-20% de pacients. L'algoritme DETECT permet determinar, en 2 fases, si és necessari realitzar un cateterisme dret pel diagnòstic de certesa de la hipertensió pulmonar (22,23). Actualment, es considera que és imprescindible fer un tomografia computeritzada d'alta resolució (TCAR) de tòrax, unes PFR i un ecocardiograma en

el moment del diagnòstic d'ES i indicar aquestes darreres 2 proves complementaries amb una periodicitat adequada segons les troballes inicials.

L'afectació cardíaca és variada, sovint infradiagnosticada i difícil de diferenciar de l'afectació cardíaca no deguda a ES. Es manifesta com cardiopatia isquèmica, trastorns del ritme per fibrosi del miocardi, pericarditis i embassament pericardíac, miocarditis o insuficiència cardíaca (IC) esquerra sobretot per disfunció diastòlica. A més, es pot trobar signes de sobrecàrrega de cor dret secundària a la patologia pulmonar o a insuficiència valvular amb dilatació i disfunció ventricular dreta (24).

L'afectació gastrointestinal és molt variada, podent afectar qualsevol punt del tub digestiu i al fetge. La més prevalent és l'afectació esofàgica en forma d'hipomotilitat de la part inferior del cos esofàgic i hipotonia del esfínter esofàgic inferior, que pot provocar piroisi, reflux gastroesofàgic i disfàgia. Pot haver afectació gàstrica en forma d'hipomotilitat o ectàsia vascular antral, del intestí prim en forma d'hipomotilitat, sobrecreixement bacterià i/o incontinència ano-rectal i afectació hepàtica en forma de cirrosi biliar primària, hepatitis autoimmunitària o ambdues (25).

L'afectació renal, en la gran majoria en forma de CRE, s'abordarà extensament més endavant, doncs és l'objecte d'anàlisi del present estudi.

També s'ha descrit altres manifestacions orgàniques com la síndrome seca i la neuropatia perifèrica.

1.5 Perfil immunològic

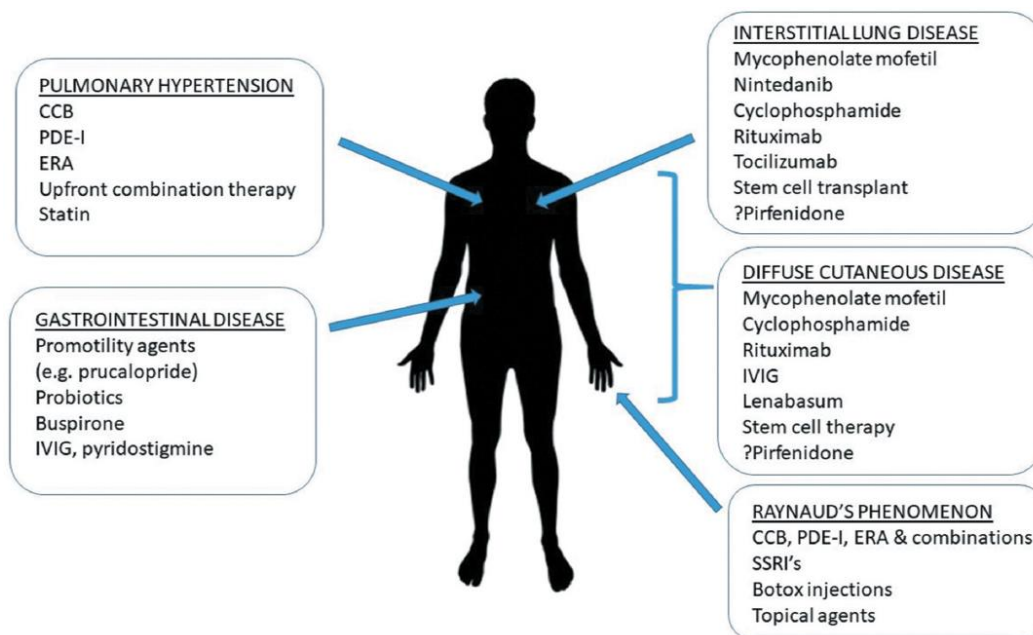
L'ES està fortament relacionada amb la presència d'auto-anticossos, doncs més del 95% dels pacients presenten positivitat pels ANA. Els 2 principals són: 1) els ACA que s'associen amb més freqüència al subtipus cutani limitada, patró capil·laroscòpic lent de Maricq i a la presència de HAP i calcinosi; 2) els ATA que s'associen més al subtipus cutani difús, patró capil·laroscòpic actiu i a la presència de MPI i CRE.

S'han descrit també altres auto-anticossos relacionats, com: 3) anti-Th/To amb major associació a subtipus limitada i afectació pulmonar; 4) ARA associats a subtipus difusa i CRE; 5) anti-PM-Scl associats a subtipus limitada i solapament amb miopatia inflamatòria idiopàtica (MII); 6) anti-U1RNP associats a subtipus limitada, afectació articular i solapament amb MII, lupus eritematós sistèmic (LES) o artritis reumatoide; 7) anti-U3RNP associats a subtipus difús, raça negra i afectació muscular, pulmonar i renal; 8) anti Ku associats a afectació muscular, articular i solapament a MII i LES (26,27).

1.6 Tractament

L'ES és una malaltia crònica, per a la que no disposem de cap tractament curatiu tot i que, en els darrers anys, s'han anat incorporant a l'arsenal terapèutic un nombre significatiu de fàrmacs que permeten establir o, fins i tot, millorar les diferents manifestacions orgàniques, Figura 1. L'última actualització de les recomanacions EULAR pel tractament de les complicacions de l'ES foren al 2017 (28), i es resumeixen en la Taula 4. Des de llavors, hi ha hagut diversos avenços en algunes àrees, com en l'esclerosi cutània i la MPI: micofenolat mofetil ha demostrat no inferioritat respecte a la ciclofosfamida per ambdós manifestacions clíniques, amb un millor perfil de seguretat i tolerància (29). Seguint amb la MPI, Tocilizumab, un anticòs monoclonal anti-interleucina 6, ha demostrat eficàcia en frenar el declivi de la capacitat vital forçada (CVF) en pacients amb EScd i elevació de reactants de fase aguda (30) i Rituximab, un anticòs monoclonal anti-CD 20, s'ha demostrat útil en situació de MPI refractària (31). També per la MPI, i no per l'afectació cutània, l'antifibròtic Nintedanib, també ha demostrat que pot reduir el declivi de la CVF (32).

Figura 1. Tractaments específics de les complicacions cutànies, pulmonars, vasculars perifèriques i pulmonars i del tracte gastrointestinal de l'ES (33).



Taula 4. Actualització de les recomanacions EULAR 2017 pel tractament de les complicacions més freqüents de l'ES (28).

Òrgan	Tractament recomanat	Grau recomanació
FR	· ACa tipus dihidropiridina (nifedipina) o inhibidor FDE-5 · Prostanoides EV (iloprost) en FR sever o de rescat al tractament oral · Fluoxetina	A A C
UD	· Iloprost EV per disminuir temps de curació · Inhibidor FDE-5 per disminuir temps de curació · Bosentan per profilaxi secundària (si ttm ACa, InhFDE-5, Iloprost)	A A A
HAP	· ARE, inh FDE-5, Riociguat en HAP associada a MTC · Epoprostenol EV continuat en HAP severa (CF III-IV) · Anàlegs de la prostaciclina (iloprost, treprostnil)	B A B
Pell i pulmó	· Metotrexate: tractament pell en ES _{cd} precoç · Ciclofosfamida en MPI progressiva · TCMH en ES ràpidament progressiva	A A A
CRE	· IECA pel tractament · Control de PA i funció renal en pacients en tractament corticoide	C C
Gastro-Intestinal	· IBP pel tractament RGE i prevenció d'úlceres i estenosi esofàgiques · Pro-cinètics pel tractament d'alteracions simptomàtiques de motilitat · Antibiòtics rotatius o intermitents pel sobrecreixement bacterià	B C D

ACa: antagonistes del calci; ARE; antagonistes del receptor de l'endotelina; CF: classe funcional; CRE: crisi renal esclerodèrmica; EV: endovenós; FDE-5: fosfodiesterasa 5; FR: fenomen de Raynaud; HAP: hipertensió arterial pulmonar; IBP: inhibidors de la bomba de protons; IECA: inhibidors de l'enzim convertidor de l'Angiotensina; inh.: inhibidors; MTC: malaltia del teixit connectiu; PA: pressió arterial; RGE: reflux gastro-esofàgic; TCMH: transplantament de cèl·lules mare hematopoètiques; UD: úlceres digitals.

1.7 Pronòstic

S'ha constatat una millora de la supervivència en l'ES, passant d'una mortalitat als 10 anys del 54% als anys 70 al 66% als anys 90. Així mateix, també es va objectivar un canvi en les principals causes de mort, passant de la CRE històricament, a l'afectació pulmonar (MPI o HAP) a l'actualitat (34). En el nostre entorn, un estudi amb pacients del registre RESCLE va concloure que el 55% de les morts es van atribuir a l'ES i, d'aquestes, la causa principal fou per HAP (16.6%) (35). Alguns factors que poden explicar diferències en la supervivència dels estudis publicats són la diferenciació o no dels subtipus cutanis, si es considera el FR com primer símptoma de l'ES o, bé un altre símptoma diferent del FR i la prevalença dels factors associats a mal pronòstic. Així, les supervivències des del moment del diagnòstic en el registre RESCLE foren del 74.9% als 5 anys i del 64.5% als 10 anys (36).

En quant als factors independents de mal pronòstic publicats són: major edat al debut, el gènere masculí, el subtipus cutani difús, l'afectació visceral greu (CRE, HAP, MPI o cardíaca), la presència de càncer i la presència d'ATA (35,37–39).

1.8 Crisi renal esclerodèrmica (CRE)

1.8.1 Definició i criteris classificatoris

La CRE és una complicació vascular renal de l'ES que provoca una insuficiència renal aguda ràpidament progressiva que, en la majoria dels casos, cursa amb HTA maligne. També es pot acompanyar d'una microangiopatia trombòtica (MAT), amb anèmia hemolítica microangiopàtica (AHMA). La CRE és l'afectació renal més freqüent de l'ES amb diferència i, encara avui dia, té una evolució ràpida i molt greu, amb una alta taxa de morbiditat malgrat el tractament.

Malauradament, no existeix una definició estandarditzada i universalment acceptada de la CRE. Aquesta situació ha obstaculitzat al llarg dels anys l'adequat estudi i coneixement d'aquesta entitat. En una revisió de 415 publicacions es van identificar fins a 40 criteris diferents (40). Això

és degut, en part, per l'amplíssima variabilitat clínica de la CRE. Però calen criteris per poder diferenciar-la d'altres entitats clíniques com la HTA no maligne sense urèmia o la insuficiència renal crònica (IRC) en absència de CRE, que evolucionen clínicament diferent (41). La primera definició de CRE va ser proposada per Traub i cols., en la que s'utilitzava el criteri de pressió arterial, afectació retiniana i renal i una determinació plasmàtica de renina (42). Fins l'actualitat, s'han fet servir, bàsicament, 2 grups de criteris classificatoris per la CRE que s'han validat parcialment: el primer, realitzat per consens d'experts (43), i el segon, consensuat per un grup internacional d'investigadors sobre la CRE, anomenat International Scleroderma Renal Crisis Study (40), Taula 5.

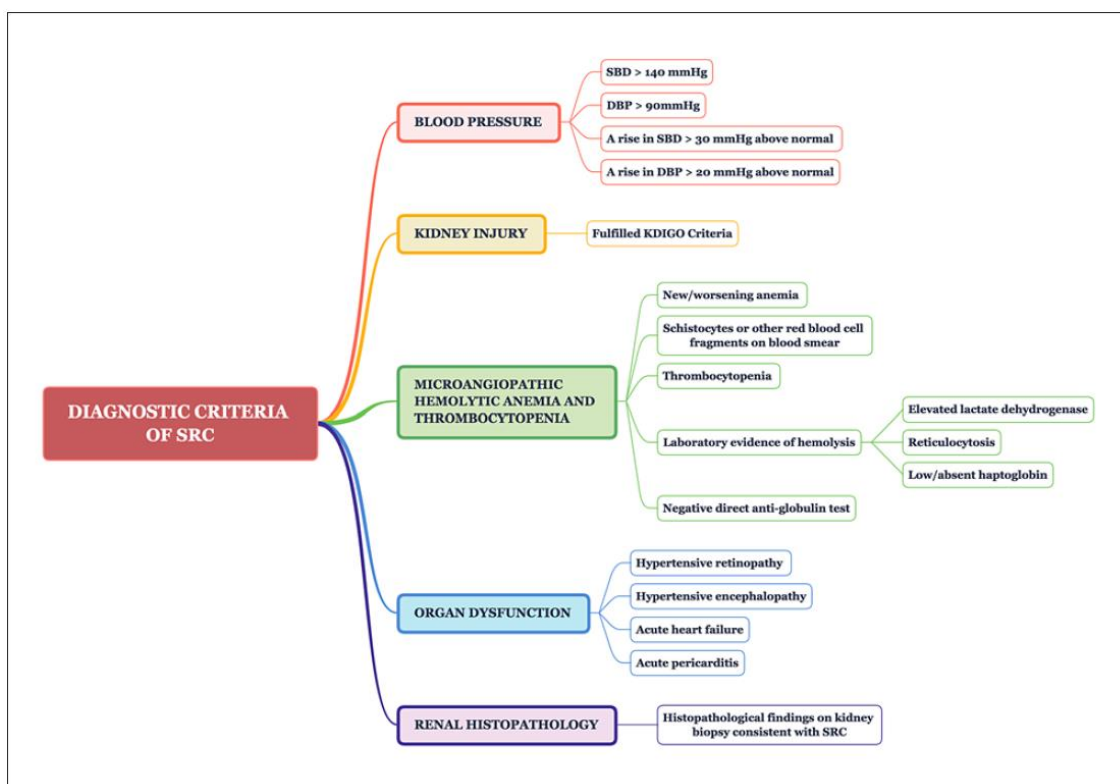
Taula 5. Criteris classificatoris de CRE proposats per diferents autors.

Traub, i cols. (42)	Steen, i cols. (43)	ISRCs (40)
<u>CRE-HTA</u>	<u>CRE-HTA</u>	<u>CRE-HTA</u>
<ul style="list-style-type: none"> · Inici o empitjorament, habitualment brusc de la HTA (PA>160/90) · Aparició de retinopatia grau III-IV · Elevació de la Renina plasmàtica (límit superior x2) · Deterior ràpid de la funció renal (<1m) 	<p>1) HTA nou inici, definit com: PAS≥140mmHg, o PAD≥90mmHg, o ↑ PAS≥30mmHg, o ↑ PAD≥20mmHg</p> <p>2) + Un dels 5 següents ítems: a) ↑ Creatinina +50% sobre normalitat o Cr ≥120% del límit superior de la normalitat b) Proteïnúria ≥2+ (tira) c) Hematúria ≥2+ o ≥10 hematies/camp d) Trombocitopènia <100000 plaq/mm³ e) Hemòlisi definida com anèmia no deguda a altres causes i algun dels següents: · esquistòcits i altres fragments d'hematies · ↑ reticulòcits</p>	<p>1) HTA nou inici, definit com: PAS≥140mmHg, o PAD≥90mmHg, o ↑ PAS≥30mmHg, o ↑ PAD≥20mmHg</p> <p>2) + Un dels 5 següents ítems: a) ↑Creatinina +50% sobre normalitat o Cr ≥120% del límit superior de la normalitat b) Proteïnúria ≥2+ (tira) c) Hematúria ≥2+ o ≥10 hematies/camp (en absència de menstruació) d) Trombocitopènia <100000 plaq/mm³ e) Hemòlisi: per frotis de sang o ↑reticulòcits f) Encefalopatia HTA</p>
Últim criteri en context d'ES és suficient, en la seva absència cal tenir els altres 3.	Cal complir criteri 1 + 2.	Cal complir els 2 criteris
	<u>CRE-NTA</u>	<u>CRE-NTA</u>
	<p>1) ↑Creatinina >50% sobre la normalitat o Cr ≥120% del límit superior de la normalitat2) + Un dels 5 següents ítems: a)Proteïnúria ≥2+ (tira) b)Hematúria ≥2+ o ≥10 hematies/camp c)Trombocitopènia <100000plaquetes/mm³ d)Hemòlisi definida com anèmia no deguda a altres causes i algun dels següents: · esquistòcits i altres fragments hematies · ↑reticulòcits e)Biòpsia renal amb troballes consistentes amb CRE (microangiopatia)</p>	<p>1) ↑Creatinina +50% sobre normalitat o Cr ≥120% del límit superior de la normalitat 2) + Un dels 5 següents ítems: a)Proteïnúria ≥2+ (tira) b)Hematúria ≥2+ o ≥10 hematies/camp (en absència de menstruació) c)Trombocitopènia <100000plaquetes/mm³ d)Hemòlisi: per frotis de sang o ↑reticulòcits e)Encefalopatia HTA</p>
	Cal complir criteri 1 + 2	Cal complir els 2 criteris

Cr: creatinina; CRE: crisi renal esclerodèrmica; CRE-HTA: CRE hipertensiva, ES: esclerosi sistèmica; mmHg: mil·límetres de mercuri; NTA: normotensiva; PA: pressió arterial; PAD: pressió arterial diastòlica; PAS: pressió arterial sistòlica; plaq: plaquetes.

Actualment, s'estan desenvolupant uns nous criteris de classificació de la CRE mitjançant la metodologia de consens (44).

Figura 2. Esquema dels ítems amb els diferents criteris diagnòstics de CRE (45).



1.8.2 Epidemiologia de la CRE

Històricament, hi ha hagut algunes limitacions alhora d'expressar amb fiabilitat l'epidemiologia de la CRE. En les primeres descripcions no es diferenciava la CRE de l'afectació renal en general (46,47). Posteriorment, moltes publicacions tenien un biaix de referència en tractar-se de centres especialitzats en aquest tipus de malalties on es derivaven pacients complexos, com és el cas de la CRE. I per últim, la manca d'uniformitat en els criteris diagnòstics o classificatoris ha provocat una notable dispersió en la inclusió de pacients ja que alguns autors utilitzaven criteris clínics i altres criteris patològics, i sovint tampoc eren iguals entre diferents grups investigadors. Així, moltes sèries històriques varen quantificar prevalences de pacients amb malaltia renal severa, o bé necròpsies amb anormalitats vasculars renals, o bé simplement afectació renal o indicis d'aquesta (48–52). I no va ser fins al 1981 que un estudi de Nova-Zelanda va descriure la primera prevalença global de CRE en la seva cohort, que fou del 11% (53). Poc després es va publicar dades d'una amplíssima sèrie de Pittsburgh als Estats Units d'Amèrica

(EUA) 1972-1981 amb una prevalença global del 10%, diferenciant prevalences per subtipus cutanis, essent d'un 18% en EScd i només d'un 1% en EScl (54). Dades que en el seguiment d'aquesta sèrie al 1990 i al 2000, s'han mantingut estables amb prevalença global del 10.1% i en EScd del 18% (55,56). Posteriorment, molts estudis d'arreu del món han descrit la prevalença de la CRE en diferents cohorts, Taula 6.

Taula 6. Prevalences de CRE publicades segons lloc i any de publicació.

Lloc sèrie (referència)	Any publicació	Prevalença CRE
Nova Zelanda (53)	1981	G: 11%
Pittsburgh (EUA) (54)	1984	G: 10% EScd: 18% EScl: 1%
Brescia (Itàlia) (57)	2007	G: 5.7%
EUSTAR (EU) (58)	2007	G: 2.3% EScd: 4.2% EScl: 1.1%
Regne Unit (59)	2007	G: 5%; EScd: 12.2%; EScl: 1.9%
Hongria (60)	2008	G: 5.5%
Canadà (61)	2009	G: 6.7%
Nord-Califòrnia (EUA) (62)	2009	G: 3.6%
Barcelona (63)	2010	G: 4.4%
Madrid (64)	2010	G: 3.0%; EScd: 3.2%; EScl: 1.7%
Texas (EUA) (65)	2011	G: 5.9%; EScd: 9.9%
França (66)	2011	G: 6.7%
Japó (67)	2012	G: 3.2% EScd: 8.2% EScl: 0.74%
Sud Austràlia (68)	2012	G: 3.9%
Canadà (69)	2012	G: 5.2%
Milà (Itàlia) (70)	2013	G: 5.4%
Japó (71)	2015	G: 2.9%; EScd 7.4%; EScl 0%
Tailàndia (72)	2017	G: 3.1%
Itàlia (73)	2018	G: 5%; EScd 8.1%; EScl 1.7%
EUA (74)	2019	G: 11.7%
Sud Austràlia (75)	2020	G: 3.5%
Alemanya (76)	2020	G: 2.4%; EScd 3.8%, EScl: 1.5%
EUSTAR (EU) (77)	2020	G: 1.8%; EScd 2.9%; EScl: 1.2%
Tailàndia (78)	2020	G: 1.9%; EScd: 2.7%; EScl: 0%
Xina (79)	2020	G: 5.4%; EScd 9.9%; EScl: 2.2%

CRE: crisi renal esclerodèrmica; EU: Europa; EUA: Estats Units d'Amèrica; EUSTAR: European scleroderma trials and research group; G: Prevalença general; EScd: esclerosi sistèmica cutània difusa; EScl: esclerosi sistèmica cutània limitada.

Es conclou, per primera vegada, que hi ha una disminució de la prevalença de CRE al llarg del temps en una revisió duta a terme per Shanmugam i Steen al 2012. Els autors suggereixen que, probablement, aquest fet estigui relacionat amb l'ús d'una teràpia precoç i agressiva amb IECA. Fan referència, també, a les diferències territorials detectades entre Amèrica, Europa i Àsia, i fan la hipòtesi de que en part són degudes a diferents prevalences de positivitat dels ARA en cadascun

dels diferents territoris (80). En un estudi realitzat per Meyer i cols., es van comparar les sèries consecutives de pacients amb ES de 2 centres de referència, un a França i l'altre a EUA, i es va constatar que a la sèrie francesa hi havia significativament menys prevalença de CRE que a l'americana, tant global com per subtipus EScd i EScl (2% vs. 9%; 7% vs. 17%; 2% vs. 0%, respectivament), així com menor prevalença d'ARA (4% vs. 25%), però major d'ATA (35% vs. 22%) (81).

Fins ara s'han publicat 2 metaanàlisis que han valorat l'evolució de la prevalença de la CRE. Ambdós conclouen que no hi ha diferències d'aquesta al llarg del temps. El primer, publicat per Turk i Pope al 2016, notifica que no hi ha variacions significatives de la CRE al llarg del temps, però sí una tendència no significativa a disminuir (82), Figura 3. Cal tenir en compte que l'estudi té algunes limitacions, com no haver estratificat les prevalences per variabilitat geogràfica i que les dades epidemiològiques no són ben representatives, en alguna sèrie inclosa, atès que els casos de CRE tenien origen multicèntric i els controls unicèntric (83). Hughes i cols., han publicat en 2021, un segon metanàlisi en que fan una revisió global de l'afectació vascular de l'ES (UD, HAP i CRE). En el cas de la CRE, conclouen que no hi ha variacions epidemiològiques al llarg del temps, Figura 4 (84). Malauradament, tampoc en aquesta ocasió no es va tenir en compte la variabilitat geogràfica.

Figura 3. Gràfic de meta-regressió de les diferents prevalences, segons l'any de publicació. Es descriu una tendència decreixent però no estadísticament significativa ($p=0.16$) (82).

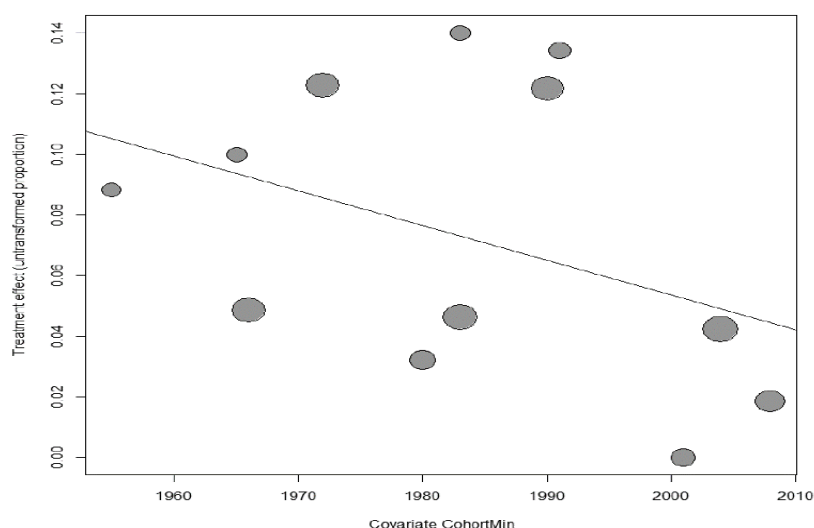
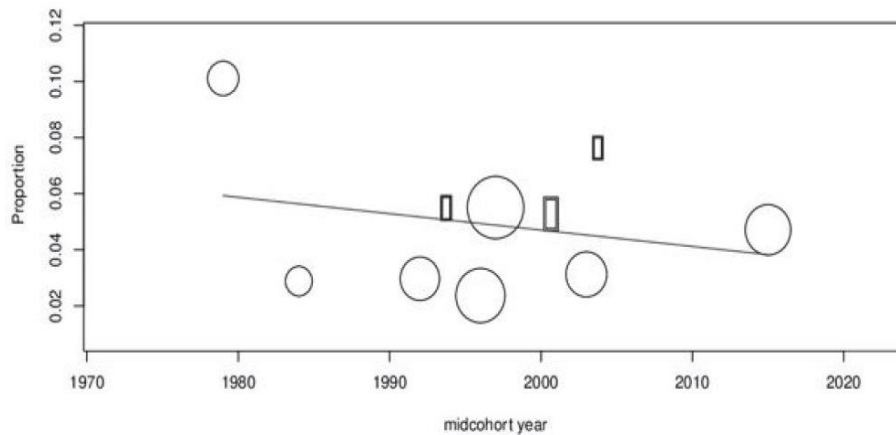


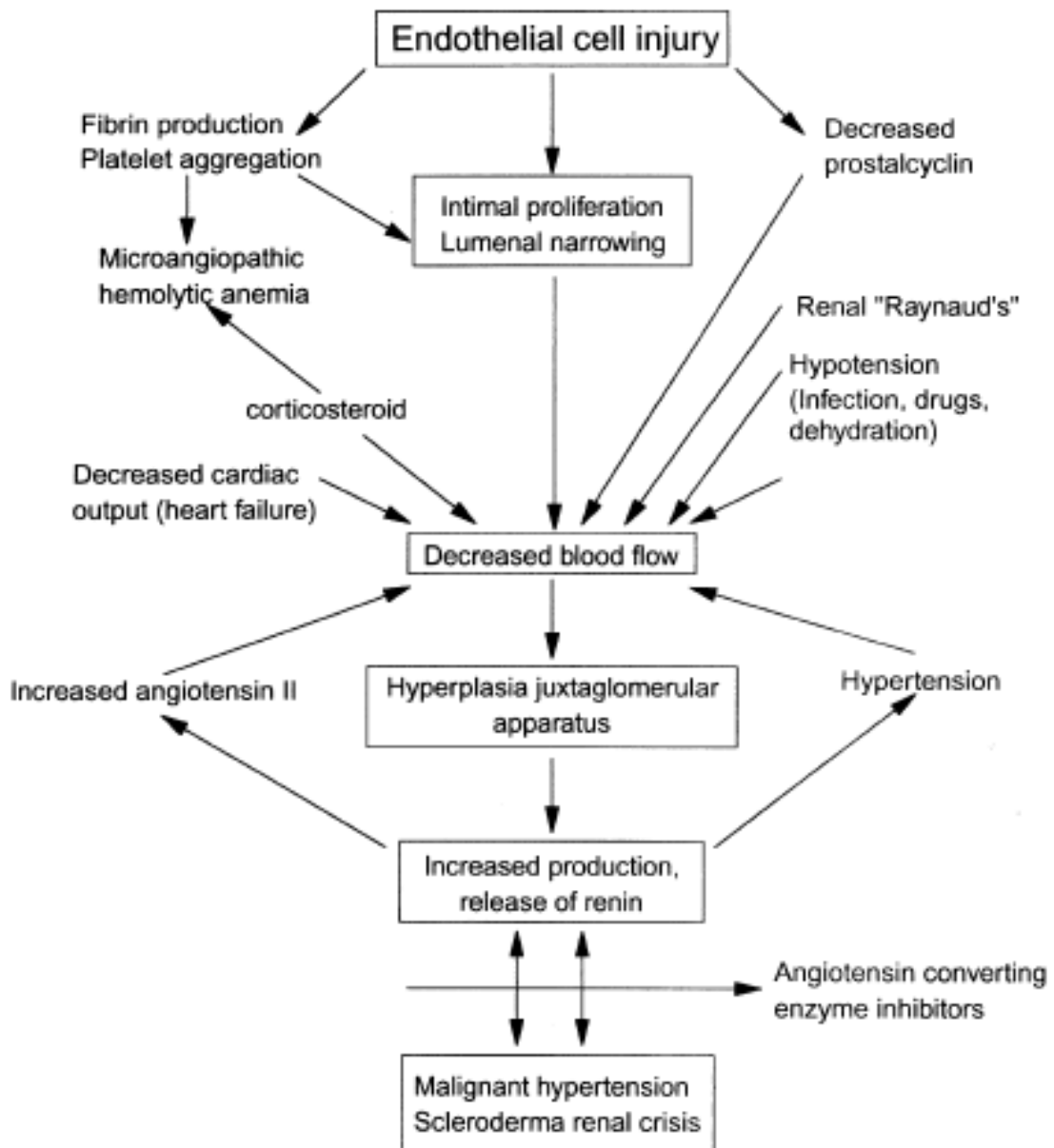
Figura 4. Gràfica de meta-regressió de la prevalença de CRE al llarg del temps, en que no es detecten variacions significatives ($p=0.411$) (84).



1.8.3 Fisiopatologia de la CRE

En la CRE, el procés primari es produeix sobre les cèl·lules endotelials de les artèries renals intralobulars i arquates que desenvolupen una proliferació cel·lular amb un engruiximent de la capa íntima. Aquestes alteracions faciliten l'agregació i adhesió plaquetària i l'alliberament de factors plaquetaris, fets que augmenten la permeabilitat vascular i facilita el dipòsit local de fibrina i col·lagen. Aquests canvis histològics contribueixen a l'estenosi de la llum vascular i provoca l'aparència característica de lesió en capes de cebes, tipus "onion skin lesions" (85). Així doncs, la isquèmia renal té un paper fonamental en la CRE, tant per l'estenosi arterial renal estructural com per l'existència d'un vasoespasme exagerat episòdic (FR renal). Així, en els casos de CRE i d'insuficiència renal aguda (IRA) progressiva s'ha observat una reducció molt severa del flux renal cortical (51,52). La caiguda de perfusió, a més, provoca un alliberament important de renina i una hiperplàsia de l'aparell juxtaglomerular (86). Es creu que la hiperreninèmia és la causant de la HTA que típicament acompanya la CRE, i que provocarà major VC i major isquèmia (87), Figura 5.

Figura 5. Mecanisme patogènic de la CRE amb múltiples factors que contribueixen al cercle viciós, proposat per V. Steen (87).



Tanmateix, no s'ha pogut demostrar el paper predictor en l'evolució de la CRE de la hiperreninèmia (82,83) i, per tant, es creu que el SRAA té un rol de perpetuació de la CRE però que cal un altre factor desencadenant inicial (87). En aquest sentit, es consideren possibles detonants capaços de provocar isquèmia renal, els factors climatològics pel FR renal, factors cardíacs, embaràs, sèpsia, deshidratació o fàrmacs hipotensors. Malauradament, no hi ha evidències significatives que les relacionin amb el debut d'una CRE. Per altra banda, factors etiopatogènics de

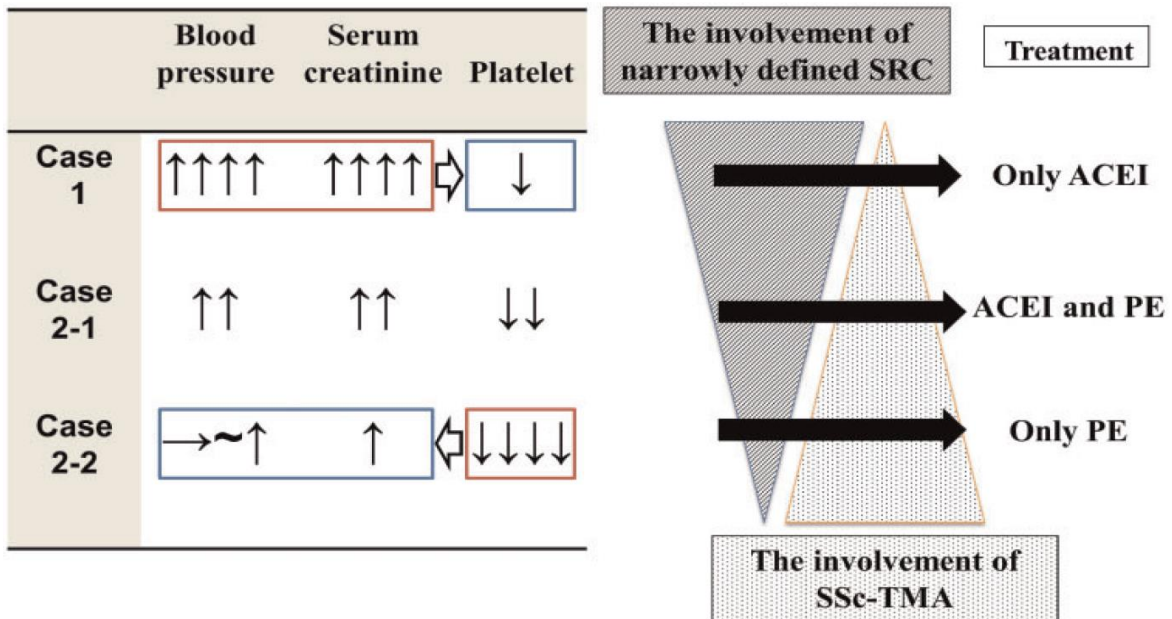
l'ES, com les alteracions de la immunitat cel·lular i humoral, l'activació de limfòcits T "helper" tipus 2, la producció de citocines i l'excés d'acumulació de col·lagen, probablement contribueixen a la vasculopatia de l'ES i a la patogènia de la CRE (90–93).

Altres factors que han demostrat certa implicació en la patogènia de la CRE han estat: 1) els corticoides, que en inhibir la producció de prostaciclina poden incrementar l'activitat de l'enzim convertidor de l'angiotensina (83,94,95); 2) l'ET-1, un potent vasoconstrictor que actua sobre els seus receptors els quals estan sobre-expressats en pacients amb CRE (96); 3) la presència d'ARA, que són considerats un factor de risc de CRE (97,98).

També s'han demostrat indicis de predisposició genètica, doncs la CRE s'ha associat a determinades classes de complex major d'histocompatibilitat i alguns antígens de leucòcit humà (HLA) (HLA-DRB1*0407 i HLA-DRB1*1304) (65), a gens de la regió del complement i a polimorfismes del lligand del receptor de l'ET-1 (99), a la sobreexpressió de la proteïna GPATCH2L en els túbuls i de la proteïna CTNND2 en l'endoteli glomerular (100) i a una expressió incrementada de CD147 (proteïna de membrana d'algunes immunoglobulines) (101).

Per últim, recentment s'ha descrit una nova hipòtesi fisiopatològica d'alguns tipus de CRE associades a MAT. En aquest cas, les anormalitats en la paret de les arterioles i capil·lars provoquen una trombosi microvascular, acompanyada sovint d'AHMA, i trombocitopènia que sol afectar també el ronyó (102,103). És possible que ambdues fisiopatologies proposades puguin provocar CRE amb expressió clínica diferenciades que requereixin una aproximació terapèutica diferent. Així com és també possible, que ambdues fisiopatologies puguin coexistir en diferent grau en alguns pacients (104), Figura 6.

Figura 6. Proposta de dos tipus de fisiopatologia de crisi renal, on cada cas pot ajustar-se més a un patró que a l'altre, o bé a un punt entremig, segons Yashamita i cols. (104).



1.8.4 Anatomia patològica de la CRE

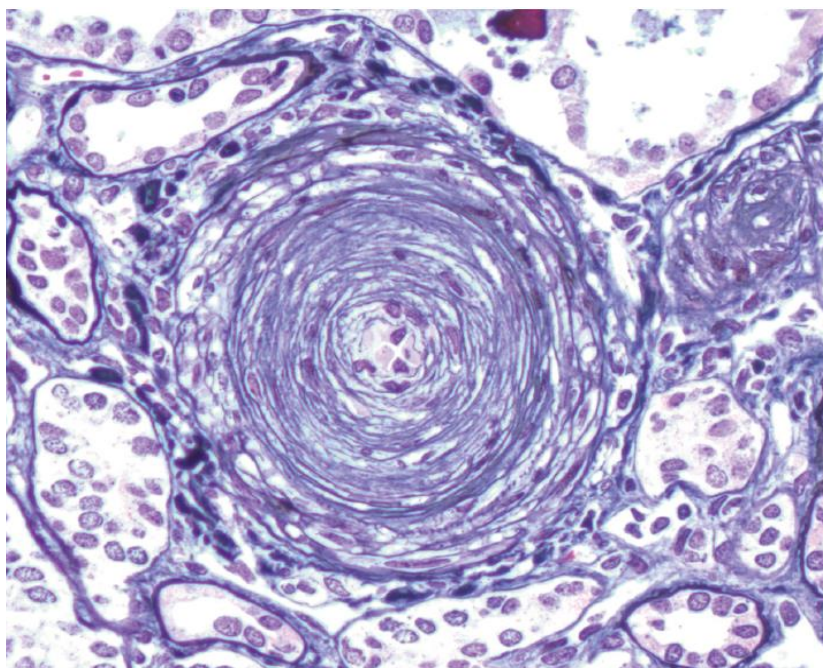
La biòpsia renal no és necessària per confirmar el diagnòstic en la presentació clàssica de la CRE, però pot ser necessària en casos de presentació atípica, per descartar altres entitats.

En casos de CRE severa, es pot veure macroscòpicament infarts renals i hemorràgies subcapsulars (105). L'afectació però, sol afectar vasos de petit calibre i respectar artèries mitjanes (106). Les troballes patològiques més característiques són les lesions en capa de ceba, com a resultat de la proliferació de les cèl·lules endotelials, Figura 7.

També pot haver canvis mucinosos per coexistència de mucopolisacàrids i glicoproteïnes. La necrosi fibrinoide pot estar present en la paret vascular sense altres signes de vasculitis, així com dipòsits de fibrina en l'íntima engruixida. Tots aquests canvis poden arribar a cloure, total o parcialment, la llum del vas que pot provocar canvis isquèmics glomerulars i tubulars (107) i també canvis glomerulars suggestius de MAT. Altres tipus de lesions possibles son de tipus mesangi-lisi, aparell juxtaglomerular prominent o bé dipòsit de complement i d'immunoglobulines en petites artèries, tot i que molts d'aquest canvis poden existir en pacients amb ES sense HTA maligne. La

capa mitja de les artèries interlobars no està engruixida sinó prima, al contrari de les troballes dels pacients amb HTA sense ES.

Figura 7. Lesió arterial en capa de ceba prominent d'una pacient amb CRE (106).



1.8.5 Factors associats a la CRE

En les sèries de pacients amb ES publicades a la literatura, s'han descrit diversos factors independentment associats a una major incidència de CRE, que s'han resumit a la Taula 7 i Taula 8. Segons la literatura, les característiques del pacient amb ES amb risc de CRE, són: gènere masculí, induració cutània difusa, debut recent d'ES, afectació cutània important ($mRSS \geq 20$), contractures articulars, friccions tendinoses, presència d'ARA o ATA i patró esclerodèrmic actiu a la capil·laroscòpia periungueal (CP). En aquest pacient, especialment si presenta més d'un d'aquests factors de risc, cal fer un seguiment proper per detectar precoçment l'aparició d'HTA, IRA, proteïnúria, anèmia o trombopènia, i prevenir-lo de situacions predisponents com deshidratació i l'ús de fàrmacs nefrotòxics i GC (87).

Taula 7. Factors genètics, demogràfics i clínics associats a major incidència de CRE.

Factors de risc de CRE	O.R. (95% CI)	Autors (Referència)
Factors Genètics		
HLA-DRB1*0407	3.21 (1.27-8.08)	Nguyen i cols. (65)
HLA-DRB1*1304	4.51 (1.30-15.65)	Nguyen i cols. (65)
Factors demogràfics		
Fenomen de Raynaud	0.03 (0.002-0.43)	Guillevin i cols. (83)
Edat a l'inici del FR	1.04 (1.00-1.08) ♂	Jaeger i cols. (108)
Gènere Femení	0.39 (0.15-0.97) ♂	Jaeger i cols. (108)
Masculí	4.194 (1.49-11.77)	Zhou i cols. (79)
EScd	2.10 (1.25-3.55) 14.6 (4.12-52.16) 12.6 (3.59-43.89) 5.73 (2.19-14.92) 1.79 (1.06-3.02)	Nguyen i cols. (65) Guillevin i cols. (83) Simeón-Aznar i cols. (109) Montanelli i cols. (70) Bütikofer i cols. (77)
Antecedent d'HTA	13.1 (4.7-36.6) 2.79 (1.57-4.97) 2.22 (1.34-3.66)	Gordon, i cols. (74) Moinzadeh i cols. (76) Bütikofer i cols. (77)
Temps debut ES - CRE <2 anys	3.958 (1.08-14.89) □	Xu i cols. (110)
Factors clínics		
mRSS: >20	6.68 (1.41-31.70)	De Marco i cols. (111)
>14	3.08 (1.24-7.61)	Avouac i cols. (112)
Gangrena digital	31.4 (1.16-852.2)	Wangkaew i cols. (72)
IRC	20.7 (2.2-190.7)	Gordon i cols. (74)
Hipotiroidisme	2.8 (1.2-6.7)	Gordon i cols. (74)
Insuficiència Cardíaca	6.71 (1.84-24.43)	Guillevin i cols. (83)
Afectació cardíaca	6.62 (1.08-40.63) ¶ 7.958 (1.66-38.06) 4.853 (1.281-19.11)	Wangkaew i cols. (72) Zhou i cols. (79) Xu i cols. (110)
Afectació del pericardi	4.05 (1.21-13.56) 11.18 (4.52-27.68)	Guillevin i cols. (83) Zhou i cols. (79)
Contractures articulars	9.54 (1.18-77.24)	De Marco i cols. (111)
Frecs tendinosos ♂	2.66 (1.23-5.75) 2.33 (1.03-6.19)	Doré i cols. (113) Avouac i cols. (112)
Artràlgies	4.2 (1.27-13.85)	Guillevin i cols. (83)
Miàlgies i miositis	0.09 (0.03-0.27)	Guillevin i cols. (83)
HAP	1.912 (1.04-3.5)	Moinzadeh i cols. (76)
Afectació digestiva	1.966 (1.04-3.71)	Moinzadeh i cols. (76)

OR (95% CI): Odds ratio amb 95% del interval de confiança de la mitja; HTA: hipertensió arterial; mRSS: índex cutani modificat de Rodnan; IRC: Insuficiència renal crònica; HAP: hipertensió arterial pulmonar; □: diagnòstic d'ES <2 anys; ♂: només en EScd precoç; ¶: tant per insuficiència cardíaca com per afectació del pericardi; ♂: només FR al debut d'ES.

Taula 8. Factors relacionats amb proves complementaries i amb tractaments associats a un augment d'incidència de CRE.

Factors de risc de CRE	O.R. (95% CI)	Autors (Referència)
Factors relacionats amb proves		
ACA	0.11 (0.03-0.46)	Nguyen i cols. (65)
ATA	0.42 (0.19-0.91) 2.11 (1.12-6.97) 5.18 (2.03-13.22) ♂	Nguyen i cols. (65) Avouac i cols. (112) Jaeger i cols. (108)
ARA	2.72 (1.68-4.41) 3.8 (1.2-11.5) 11.0 (1.6-222.8) 4.1 (1.2-13.8) 5.86 (2.59-13.19) 17.27 (3.36-88.97)	Nguyen i cols. (65) Nikpour i cols. (114) Hamaguchi i cols. (71) Gordon i cols. (74) Moinszadeh i cols. (76) Callejas-Moraga i cols. (115)
Anti-Ro	3.9 (1.6-9.8)	Gordon i cols. (74)
Proteinúria	183 (19.1-1750) 4.02 (2.34-6.91)	Gordon i cols. (74) Moinszadeh i cols. (76)
Anèmia	9.9 (2.7-36.2) 5.32 (1.593-19.923)	Gordon i cols. (74) Xu i cols. (110)
Trombocitopènia	7.0 (1.2-42.7)	Gordon i cols. (74)
Hipoalbuminèmia	7.97 (1.49-42.56)	Wangkaew i cols. (72)
VSG alta	14.3 (4.8-43)	Gordon i cols. (74)
DLCO baixa	2.54 (1.23-5.28)	Moinszadeh i cols. (76)
Patró actiu a la CP	3.46 (1.35-8.82)	Tolosa-Vilella i cols. (116)
Factors de tractament		
Ús de corticoides	4.98 (1.52-16.30) 1.02 (1.01-1.03) 31.2 (1.6-613.8) * 24.1 (3.0 – 193.8) 3.66 (1.48-9.06) 8.176 (2.45-33.87) *	Guillevin i cols. (83) Montanelli i cols. (70) Wangkaew i cols. (72) Teixeira i cols. (117) Zhou i cols. (79) Xu i cols. (110)
Ús d'ACa	0.094 (0.038-0.24)	Montanelli i cols. (70)
Ús de IECA	5.3 (1.1—29.2) ¥ 2.07 (1.28-3.36)	Gordon i cols. (118) Bütikofer i cols. (77)

ACa: antagonistes del calci; ACA: anticossos anti-Centròmer; ARA: anticossos anti-RNA polimerasa III; ATA: anticossos anti-Topoisomerasa I; CP: Capil·laroscòpia periungueal; CRE: crisi renal esclerodèrmica; DLCO: capacitat de difusió del monòxid de carboni; IECA: Inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina; OR (95% CI): Odds ratio amb 95% del interval de confiança de la mitja; VSG: velocitat de sedimentació globular; *: PDN \geq 15 mg/d; □: diagnòstic d'ES <2 anys; ¥: només en presència de proteinúria; ♂: només FR al debut d'ES.

1.8.6 Manifestacions clíniques de la CRE

El moment de presentació de l'afectació renal és habitualment molt precoç en el curs evolutiu de l'ES. Les sèries descriuen que, entre el 47 i 86% dels casos, la CRE debuta en els primers 4 anys de l'inici de la malaltia (59,78,117,119,120), i que aquest debut té una major relació amb les estacions de tardor i hivern (42), i menor en la primavera i en els mesos de Maig i Juny

(54). Algunes series han notificat que la CRE ha esdevingut debut de l'ES entre el 11% i el 26% dels casos (54,59,74,119,121,122).

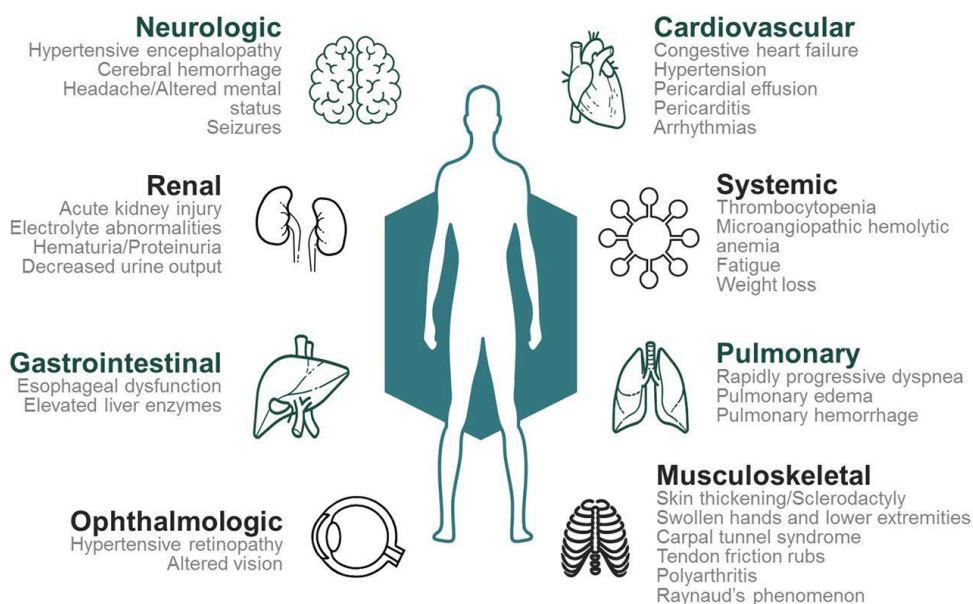
La clínica fonamentalment es centra en dos aspectes: l'aparició sobtada d'HTA severa i l'aparició d'insuficiència renal aguda (IRA) ràpidament progressiva. La HTA sol debutar de forma aguda, empitjora de forma ràpida (42) i pot acompanyar-se de les complicacions de la HTA maligne, com cefalea severa, alteracions visuals o símptomes d'encefalopatia hipertensiva, com letargia, fatiga i confusió de curs agut o subagut (123,124). A més, pot provocar epilèpsia, encefalopatia posterior reversible, hemorràgia cerebral, coma i mort (125,126). La HTA hiperreninèmica també pot provocar IC, miocardiopatia aguda severa, afectació pericardíaca o arrítmies (127). L'estudi de fons d'ull pot revelar signes de retinopatia hipertensiva fins grau III-IV (128). En la majoria dels casos, el grau d'HTA és orientatiu, donat que el 90% tenen PA >150/90 mil·límetres de mercuri (mmHg) i fins el 30% tenen PAD >120mmHg (129). Cal dir però, que fins un 10-15% poden presentar PA normal, fet que caracteritza la CRE normotensiva (CRE-NTA) (130), Figura 8. L'altre manifestació clínica important és l'IRA, que cursa amb oligúria i símptomes urèmics. En el cas de la CRE pot acompanyar-se de proteïnúria moderada però habitualment sense hematúria (131). La combinació d'oligúria i disfunció diastòlica de VE relacionada amb la HTA pot causar una IC aguda que progressi a un edema agut de pulmó greu i, fins i tot, hemorràgia pulmonar (43,124,129,132), Figura 8.

A més, fins a un 50% segons sèries, poden presentar-se amb un quadre de MAT, amb AHMA, icterícia, colúria, esplenomegàlia, increment de lactat deshidrogenasa, consum d'haptoglobina i restes cel·lulars d'hematies al frotis de sang perifèrica (esquistòcits) i sol presentar-se, especialment, en casos de CRE-NTA (104).

Per últim existeix una complicació rara amb aparició d'hemorràgia alveolar difusa associada a la disfunció renal amb molt mal pronòstic, que s'ha anomenat síndrome pulmonar renal esclerodèrmic (SPRE) (132).

Figura 8. Representació de les manifestacions que poden acompanyar la CRE (133).

Clinical Manifestations of Scleroderma Renal Crisis



1.8.7 Tipus de CRE

Clàssicament, i basant-se en la clínica, es distingeixen 2 tipus de CRE: 1) CRE hipertensiva (CRE-HTA) o clàssica (inclou PAD >90 mmHg al debut); i 2) CRE-NTA. Les diferències entre ambdues es representen a la Taula 9.

Taula 9. Diferències principals entre CRE-HTA i CRE-NTA (124).

Característiques diferencials	CRE-HTA	CRE-NTA (referència)
· Freqüència (rang, segons sèries)	85-90% (63-100%)	10-15% (0-37%) (57,59,70,72,83,117,121,134-138)
· Patogènia	Vasculopatia; isquèmia renal; hiperreninèmia	Desconeguda
· Debut	Sobrada	Insidiosa
· Clínica HTA	Florida	Absent
· Clínica IRA	Lleu-moderada	Evident
· Necessitat de biòpsia renal	Baixa	Alta (139,140)
· Retard diagnòstic	Escàs	Important (141)
· Presència AHMA	38%	90%
· Plaquetopènia	21%	83%
· Exposició a corticoides*	16%	64% (142-144)
· Pronòstic	Millor	Pitjor (59,117,145)

AHMA: anèmia hemolítica microangiopàtica; CRE: crisi renal esclerodèrmica; CRE-HTA: CRE hipertensiva; CRE-NTA: CRE normotensiva; IRA: insuficiència renal aguda; *: a dosis altes (≥ 30 mg/d) els 2m previs a la CRE.

Atès que s'ha descrit una nova hipòtesi fisiopatològica en la CRE associada a MAT, actualment també podem classificar les CRE segons base patològica en: CRE clàssica i MAT associada a ES (ES-MAT). L'interès d'aquesta discriminació patològica roman, sobretot, en la indicació d'una estratègia terapèutica, que pot ser diferent. Cal tenir en compte que la classificació no és dicotòmica, existint casos de CRE que comparteixen trets d'ambdues patològies (CRE-mixta) (104), Taula 10.

Taula 10. Classificació i tractament de la CRE, segons la clínica i la fisiopatologia.

Classificació de CRE	Fisiopatologia	Tractament
Classificació Clínica		
• CRE-HTA	Lesió vascular-isquèmia-hiperreninèmia	IECA + antiHTA + TSR
• CRE-NTA	Desconeguda	Suport + TSR
Classificació Fisiopatològica		
• CRE-Clàssica	Lesió vascular-isquèmia-hiperreninèmia	IECA + antiHTA + TSR
• ES-MAT	Micronangiopatia trombòtica	Plasmafèresi ± Eculizumab
• CRE-mixta	Ambdues	Ambdós

AntiHTA: tractament antihipertensiu; CRE: crisi renal esclerodèrmica; CRE-HTA: CRE hipertensiva; CRE-MTA: CRE associada a microangiopatia trombòtica; CRE-NTA: CRE normotensiva; IECA: inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina; TSR: teràpia de substitució renal.

1.8.8 Diagnòstic diferencial

Ocasionalment, identificar la causa d'un empitjorament de la funció renal en un pacient amb ES pot ser difícil i cal descartar algunes entitats, Taula 11.

Taula 11. Diagnòstic diferencial de la insuficiència renal aguda en pacients amb ES.

Diagnòstic diferencial de la insuficiència renal aguda en l'ES
<ul style="list-style-type: none"> · Insuficiència renal aguda prerenal o postrenal · Estenosi arterial renal · Púrpura trombòtica trombocitopènica · Glomerulonefritis en semillunes ràpidament progressiva · Síndrome hemolític urèmic atípic · Vasculitis pauci-immune associada a ANCA amb glomerulonefritis · Vasculitis associada a ANCA · Síndrome de Goodpasture

ANCA: autoanticossos contra el citoplasma del neutròfil; ES: esclerosi sistèmica.

Totes aquestes entitats poden presentar-se de forma semblant a la CRE (146–150). En un pacient amb induració cutània per ES, la presència d’AHMA i HTA accelerada o bé les troballes de MAT augmenten la probabilitat de que pugui tractar-se d’una púrpura trombòtica trombocitopènica o una síndrome hemolítica-urèmica. Cal tenir en compte que algunes d’aquestes entitats poden coexistir (151–156). El diagnòstic diferencial serà fonamental de cara a oferir un tractament correcte, doncs es tracta d’entitats greus que requereixen tractaments agressius (157). En rares ocasions, caldrà fer el diagnòstic diferencial de la síndrome reno-pulmonar per diferenciar la SPRE (158).

1.8.9 Exposició farmacològica i risc de CRE

Hi ha evidència observacional d’associació entre alguns fàrmacs i risc de CRE. Els més representatius estan resumits a la Taula 12. Tanmateix, no hi ha hagut estudis amb evidència robusta perquè es pugui assegurar un efecte perjudicial o beneficiós sobre l’ES.

Taula 12. Fàrmacs amb efecte potencial sobre el risc de CRE.

Fàrmac	Efecte sospitat	Associacions en profilaxi (referència)
· IECA	Perjudicial*	· ↓ pronòstic renal (59,117,159) · ↑ associació CRE-NTA i ↑ mortalitat (134) · ↑ risc CRE (77,159)
· Glucocorticoides	Perjudicial**	· ↑ risc CRE (70,72,79,83,94,117) · associació dosi depenent (160)
· Ciclosporina A	Perjudicial	· aparició de CRE en ES en ttm amb ciclosporina (161) · relació amb aparició de MAT si CRE (162)
· D-Penicil·lamina	Perjudicial	· ↑ de complicacions renals algunes greus (163)
· ACa dihidropiridínics	Beneficiós	· ↓ del risc de CRE (70) · efectiu en ↓ l’efecte de la ciclosporina (164)
· Iloprost	Beneficiós	· ↓ dels casos de CRE (165)
· ARE	Beneficiós	· retarda l’aparició de CRE (166)

ACa: antagonistes del calci; ARE: antagonistes del receptor de l’endotelina-1; CRE: crisi renal esclerodèrmica; CRE-NTA: CRE normotensiva; ES: esclerosi sistèmica; IECA: inhibidors de l’enzim convertidor de l’angiotensina; MAT: microangiopatia trombòtica; ttm: tractament. * Recomanació EULAR de no utilitzar amb intenció profilàctica. ** Recomanació EULAR de fer vigilància intensiva si s’utilitza aquest fàrmac (28).

1.8.10 Tractament de la CRE

Històricament, els primers tractaments amb efectivitat sobre la CRE que es van publicar van ser la nefrectomia bilateral combinada amb l'hemodiàlisi (167–169) i, alguns casos, de tractaments amb VD de l'època (propranolol, clonidina, di-hidralazina) amb els que s'aconseguia controlar la PA (170–172). Avui dia, malgrat avenços en els tractaments farmacològics, encara és fonamental la TSR en un gran nombre de pacients que oscil·la entre el 25-85% (72,73,75,79,83,121,122,134,135,173). Malgrat inicialment es va evitar la diàlisi peritoneal sota sospita de que els pacients amb ES tinguessin una permeabilitat alterada de la membrana peritoneal, posteriorment es va demostrar que era una bona alternativa a l'hemodiàlisi (174–176).

Els IECA han significat l'avenç més important en el tractament de la CRE en termes de mortalitat, millorant significativament la supervivència al 1^{er} i 5^è any des del debut de la CRE del 15% al 76% i del 10% al 65%, respectivament (55). Inclús es va observar un efecte beneficiós en el pronòstic renal a llarg termini (177,178), pel que es recomana mantenir el tractament amb IECA malgrat haver iniciat la diàlisi com a mínim durant 2 anys abans de plantejar el transplantament renal (28). S'ha observat que a major precocitat d'inici dels IECA, major benefici potencial i que no té per què provocar un empitjorament de la funció renal un cop iniciats. Per tant, es recomana iniciar precoçment els IECA i mantenir-los sigui quina sigui l'evolució inicial (56), inclús amb empitjorament de la funció renal, tret de que aparegui hipotensió arterial (129). Tot i que no hi ha evidència de que un tipus d'IECA sigui millor que un altre, es recomana prescriure inicialment un de vida mitja curta, per aconseguir una acció més ràpida i major capacitat de titulació del fàrmac (129,179,180). Enguany, els IECA es consideren el tractament d'elecció de la CRE.

No hi ha evidència de qualitat de que els ARA-II siguin beneficiosos en la CRE. Hi ha divergència d'opinions, doncs s'han descrit casos de CRE refractària (181,182) i, alguns autors, han desaconsellat el seu ús, sols o en combinació (183). Per altra banda, tenint en compte el mecanisme d'acció i la patogènia de la CRE, els experts han considerat que son fàrmacs de segona línia en cas de refractarietat als IECA (184).

Els ACa dihidropiridínic, especialment el nifedipí, han demostrat ser útils i ben tolerats en el FR i, donat que el FR renal està implicat en la patogènia de la CRE, també es considera un fàrmac de segona línia en casos de CRE resistents a IECA o ARA-II (184).

Els ARE són fàrmacs amb beneficis ben establerts en el tractament de la HAP primària, la hipertensió pulmonar (HTP) associada a ES i la prevenció de la recurrència d'UD (185,186). El seu potencial benefici en la CRE ja s'ha descrit en base a la seva fisiopatologia i a les troballes histològiques renals en la CRE (187,188). Inclús s'ha descrit alguns casos de CRE amb bona evolució amb la combinació d'IECA i ARE (79).

En el debut de la CRE-HTA, la prioritat és controlar la PA tant aviat com sigui possible, desitjablement en les primeres 72h. En cas necessari, s'ha d'afegir altres fàrmacs antihipertensius, segons recomanacions d'experts, tot i que no hi ha evidència científica de la seva utilitat en CRE.

En quant al trasplantament renal, l'experiència publicada avala àmpliament el seu ús en l'ES, donat que els resultats són molt bons a no ser que el pacient tingui, a més, una complicació pulmonar relacionada amb l'ES (189). En opinió dels experts, el trasplantament s'ha d'oferir a partir dels 2 anys d'estar en tractament substitutiu renal, donat que s'ha observat millora, fins i tot amb sortida de diàlisi fins a 18m de l'inici de la CRE. Tot i que existeix el risc de recurrència de CRE en els empelts trasplantats, el risc sembla francament baix (prop del 2%) (190).

Hi ha evidències d'activació del complement en l'ES i la CRE, com en altres malalties autoimmunitàries (191–193). L'eculizumab és un anticòs monoclonal anti-C5 que, en alguns casos aïllats, ha mostrat eficàcia en CRE refractàries a IECA i plasmafèresi (191,194,195). Per tant, és un fàrmac biològic a tenir en compte en pacients amb ES-MAT a més del bloqueig del SRAA (187).

S'ha proposat la plasmafèresi com un tractament complementari en CRE, especialment l'associada a MAT, i com una alternativa als intolerants als IECA (196). Tot i que el mecanisme d'acció no és ben conegut, es creu que és per l'eliminació de factors VC (ET-1), auto-anticossos (Ac), citocines i factors activadors del SRAA (197). Alguns autors han observat una millora

pronòstica en la CRE-HTA quan es va associar la plasmafèresi a l'IECA respecte als que no, amb una supervivència als 5 anys del 50% vs. 30%, respectivament (173,198,199).

Alguns algorismes de tractament de la CRE proposats es mostren a la Figura 9, Figura 10 i Figura 11.

Figura 9. Algorisme de tractament de la CRE, segons Nagaraja (183).

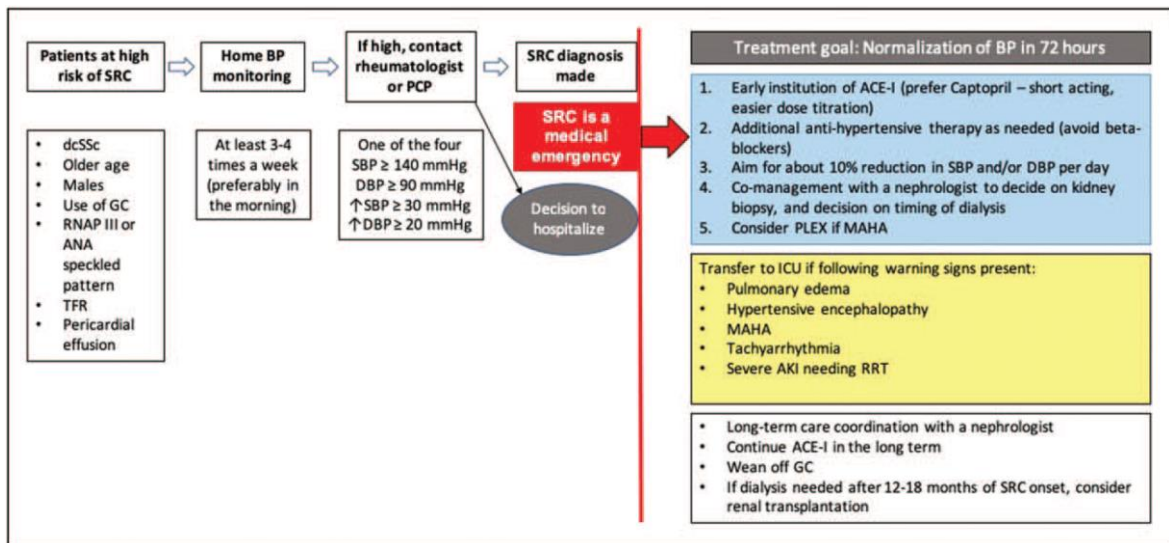


Figura 10. Algorisme de tractament de la CRE, segons E. Zanatta i cols. (187).

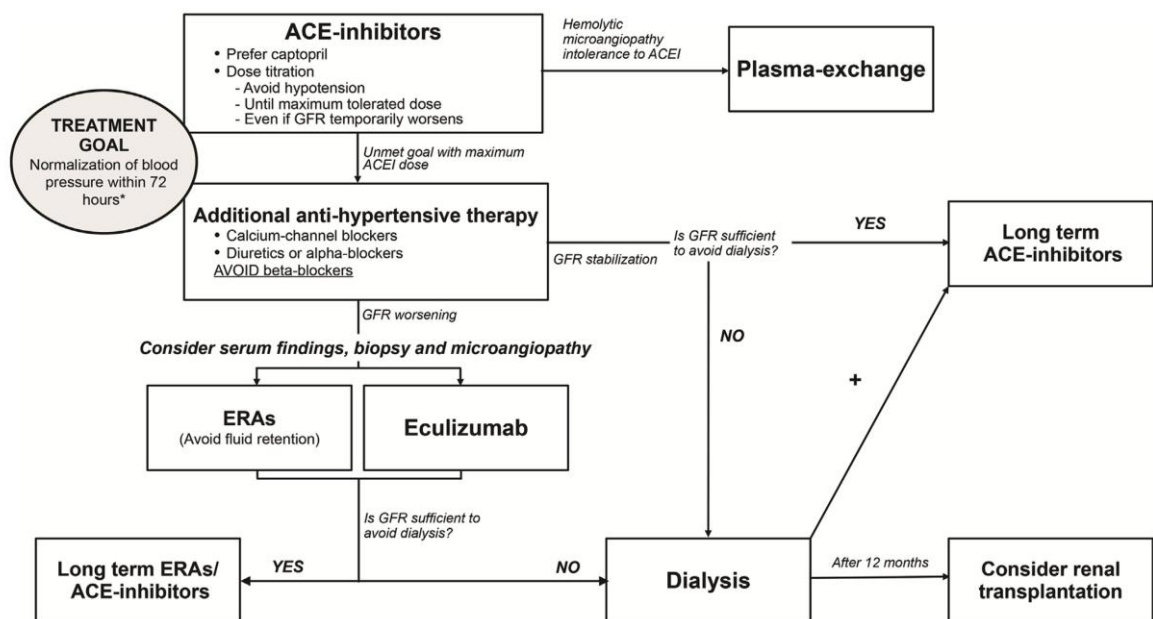
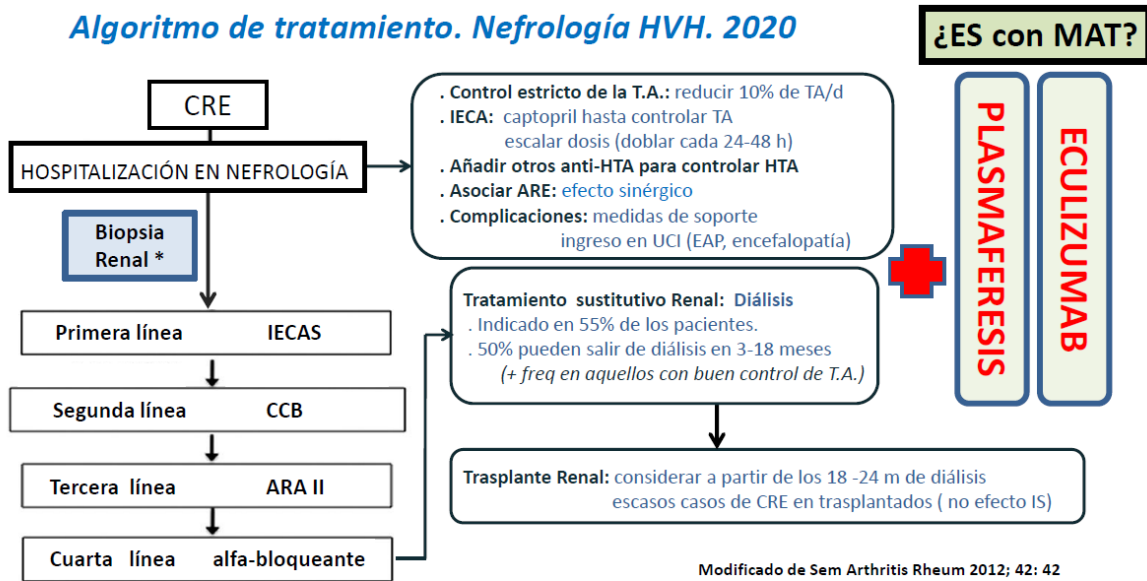


Figura 11. Algoritme de tractament, servei de Nefrologia de l'hospital Vall d'Hebron 2020.

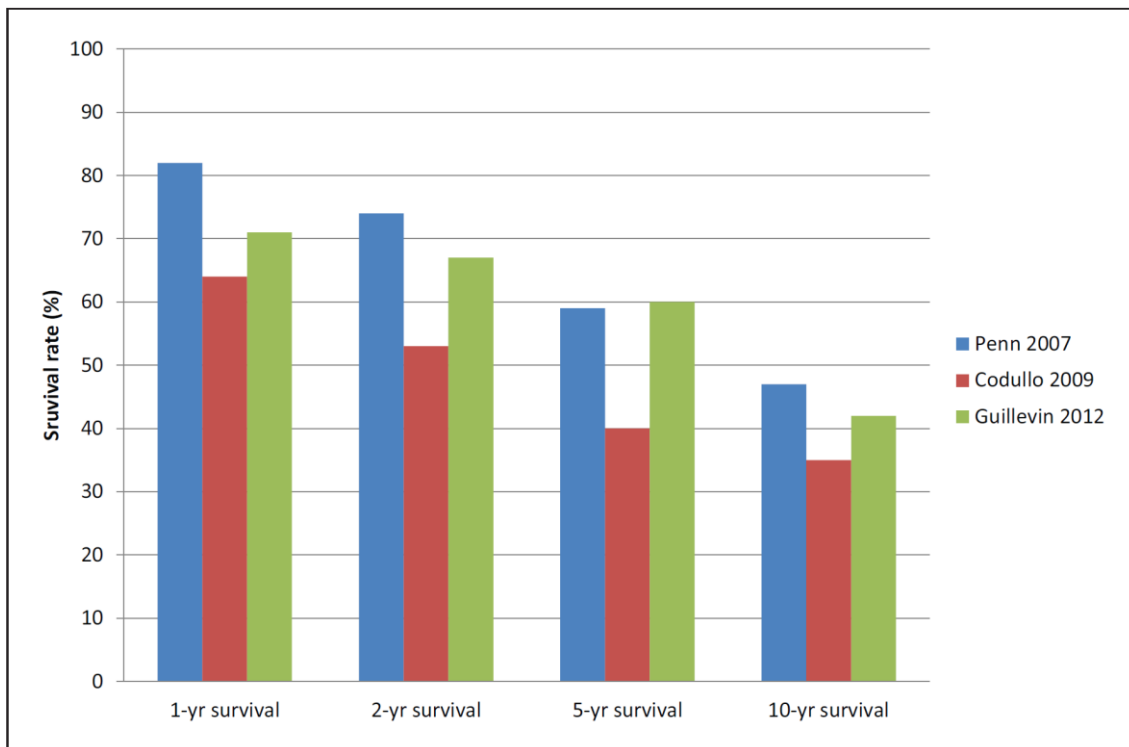


1.8.11 Pronòstic de la CRE

La CRE ha passat de ser la primera causa de mortalitat de l'ES a ser-ne una causa residual degut a que és una complicació poc freqüent i a la millora del pronòstic amb el tractament (39,200). Els estudis inicials descriuen mortalitats globals del 83% i de fins el 76% en el 1^{er} any. Abans del 1971, la mitjana de supervivència era de 1-3 mesos (42). Al 1978 es varen publicar algunes millores de supervivència vinculades a tractaments agressius: sense diàlisi: 100% de mortalitat; amb diàlisi sense nefrectomia: 90%; amb diàlisi i nefrectomia bilateral: 57%; i diàlisi, nefrectomia i transplantament: 50% (169). Des de la introducció dels IECA ja es va detectar una gran millora de la supervivència (42). Al 1990, Steen i cols. van publicar un estudi observacional descrivint una millora de supervivència al 1^{er} any entre els que havien rebut IECA i els que no, del 76% vs. el 15%, respectivament (55). Els pacients amb CRE que no requerien diàlisi permanent ni morien precoçment, aconseguen una supervivència equiparable als pacients sense CRE (56). Un metaanàlisi publicat recentment, que inclou 55 estudis fins el 2019, va evidenciar una millora de la mortalitat per CRE al 1^{er} any (84). Tanmateix, altres revisions que han incorporat sèries més recents han observat que, a partir de la introducció dels IECA, no hi ha hagut millora significativa de la supervivència (75,201), Figura 12. De fet, la majoria d'estudis han descrit mortalitats al 1^{er}

any superiors a les esperades (72,73,79,83,122,134,173) i la conclusió és que, comparat amb altres complicacions de la malaltia, la CRE continua essent la més letal (201). En el nostre entorn s'ha observat una mortalitat associada a la CRE del 11% (4.3% en EScl i 14.3% en EScd) (35).

Figura 12. Supervivència associada a la CRE a 1, 2, 5 i 10 anys, segons 3 sèries (201).

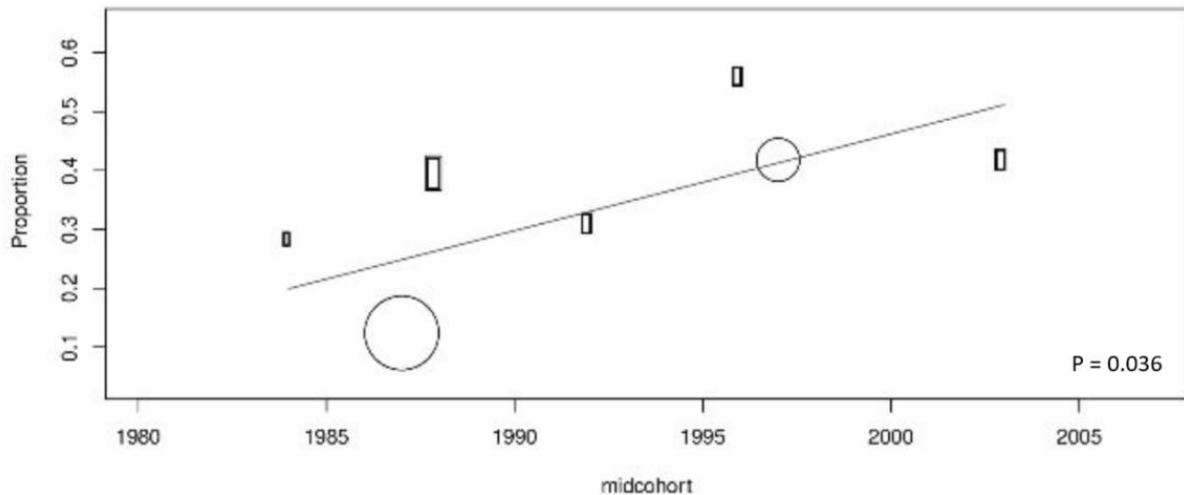


Inicialment, es va descriure que fins un 55% dels pacients que havien rebut IECA podien abandonar la diàlisi als 3-15 mesos de l'inici, de forma estadísticament significativa respecte els que no n'havien rebut (55). En sèries més recents (era post-IECA) aquest pronòstic no s'ha acomplert i només el 7-35% dels pacients amb CRE, tractats amb IECA van poder sortir de diàlisi als 9-24 mesos (73,79,83,121,122,135,173).

En quant a la diàlisi permanent, s'ha constatat que hi ha un augment estadísticament significatiu de la seva necessitat després de la CRE al llarg del temps (84), Figura 13. I respecte al pronòstic dels pacients amb CRE que han requerit diàlisi, un estudi Francès recent ha observat una major mortalitat (OR 1.95) respecte als pacients amb ES dialitzats per altres causes, identificant

com a factors independents de mal pronòstic: major edat i menor autonomia en la deambulació. També es va constatar un menor accés a la llista de transplantament i menor taxa de transplantament en els pacients amb ES (202).

Figura 13. *Necessitat de teràpia substitutiva renal permanent per CRE al llarg del temps (84).*



Respecte al pronòstic post-trasplantament, una sèrie francesa de pacients amb ES trasplantats entre 1987 i 2013, va observar una menor supervivència vital i renal respecte als trasplantats sense ES. Més del 75% es van trasplantar per CRE, i aquests van presentar complicacions cardíques en un 45% i gastrointestinals en un 26%. La supervivència vital al 1^{er} i 5^è anys va ser del 100% i 82.5% i la supervivència dels empelts al 1^{er} i 5^è any del 97.2% i 92.8%, respectivament. Va aparèixer recurrència de la CRE en 11.5% dels casos. L'afectació pulmonar prèvia fou l'únic factor de risc independent de mortalitat post-trasplantament. Cal concloure que els pacients amb ES amb IRC terminal poden i han de ser considerats candidats a trasplantament renal (189). També s'ha constatat una taxa de trasplantament renal del 3-17% dels casos de CRE i una millora de la supervivència entre els pacients post-trasplantament (54-91%) comparat amb els dialitzats (31-56%). A més, la supervivència de l'empelt renal ha anat millorant amb el temps, fins equiparar-se a la dels empelts practicats per altres etiologies d'IRC terminal (201). Els factors de mal pronòstic de CRE publicats a la literatura estan resumits a la Taula 13.

Taula 13. Factors de mal pronòstic de la CRE, descrits a la literatura.

Factor de mal pronòstic	Tipus de mal pronòstic	Referència
· Major edat o presència d'insuficiència cardíaca	vital	(55)
· Creatinina inicial >3mg/dl + absència de control PA en 72h	vital	(55)
· Tipus: CRE-NTA respecte CRE-HTA	vital	(83)
· Perfil immunològic: ATA respecte ARA	vital	(119)
· Pre-exposició a IECA	vital	(134)
· Absència d'HTA al debut o >53 anys al diagnòstic	renal	(59,117)
· NT-proBNP >360pmol/L	renal	(203)
· Anèmia, major edat o curs d'ES curt	renal	(203)
· Gènere masculí	renal	(75)

ARA: Ac anti-RNA polimerasa III; ATA: Ac anti-Topoisomerasa-1; CRE: crisi renal esclerodèrmica; CRE-HTA: CRE hipertensiva; CRE-NTA: CRE normotensiva; ES: esclerosi sistèmica; IC: insuficiència cardíaca; IECA: inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina; HTA: hipertensió arterial sistèmica; NT-proBNP: segment Nitrogen terminal del pro-pèptid natriurètic cerebral; PA: pressió arterial.

2.JUSTIFICACIÓ

2. Justificació de l'estudi

Les manifestacions vasculares més importants de la ES són: FR, alteració dels capil·lars periungueals, telangièctasis, UD, GAVE, HAP i CRE (204). La CRE és una complicació rara dins l'evolució de l'ES, amb un pronòstic greu tant a nivell renal com vital.

La literatura ens descriu varis factors predictors de CRE. Tot i que alguns factors apareixen en la gran majoria d'investigacions, hi ha heterogeneïtat en la detecció d'altres factors de risc. És més, alguns d'aquests factors predictors de CRE poden ser variables de confusió, ja que certes manifestacions clíniques o tractaments prescrits també formen part de l'escenari clínic inicial de la CRE, com son la HTA, la proteïnúria o l'ús d'IECA (43,118). Per tant, sembla lògic que els estudis hagin de tenir en consideració no solament si aquests factors estan presents o absents sinó també el moment en que apareixen les manifestacions clíniques o s'inicien alguns tractaments, per catalogar correctament si son factors predictors o manifestacions inicials de la CRE. Per altre banda, és especialment important que els factors predictors de CRE s'identifiquin en cohorts grans de pacients amb ES, ja que permet detectar-les millor. La justificació de la primera part del present treball és que aporta informació sobre la cohort multicèntrica Espanyola més gran de pacients amb ES, identifica els factors predictors de CRE i analitza les possibles variables de confusió de manera diferent, per intentar establir si son realment factors predictors o, bé es comporten com factors de confusió de la CRE.

La CRE és la complicació més letal de l'ES i fou la primera causa de mortalitat durant moltes dècades (201). No obstant, en els darrers 20 anys, la seva contribució a la mortalitat s'ha reduït molt, amb un increment notable de les causes pulmonars (205). Per una part, l'aparent disminució en la prevalença de la CRE, que descriuen les publicacions al llarg dels anys (53,54,58,67,76), ha suggerit un canvi epidemiològic d'aquesta complicació vascular renal. Per altre part, aquesta conclusió és divergent amb les investigacions d'altres autors, que han notificat només una tendència, no significativa, a la seva disminució (82,84). Aquesta discordança de resultats és la justificació del segon estudi del present treball d'investigació, on s'analitzen tots els

pacients del registre Espanyol d'ES un cop agrupats en 2 cohorts temporals ben definides, per valorar si hi ha un canvi en la prevalença al llarg del temps en el nostre país i si fos cert, identificar els possibles factors que hi contribueixen.

3.HIPÒTESI

3.Hipòtesi

La prevalença de CRE ha estat molt heterogènia en cohorts d'ES de països arreu del món però, en els darrers anys, alguns autors han detectat una tendència a una prevalença més baixa d'aquesta complicació vascular renal. A més, s'han identificat alguns factors de risc associats a l'aparició de la CRE i s'ha descrit una menor supervivència dels pacients que la desenvolupen. Per tant, el present treball aborda 2 hipòtesis principals:

1. Confirmar els factors de risc associats a la presència de CRE i comprovar que aquesta nefropatia vascular comporta una menor supervivència dels pacients que la desenvolupen.
2. Comprovar si la prevalença de CRE s'ha reduït en les darreres dècades i, en cas afirmatiu, verificar els factors que s'han associat a aquest canvi epidemiològic.

4.OBJECTIUS

4. Objectius

4.1 Objectiu principal

L'objectiu principal de la tesi és l'estudi i caracterització de la CRE en el registre espanyol de pacients amb ES i l'evolució epidemiològica al llarg del temps.

4.2 Objectius secundaris

1) Conèixer les característiques dels pacients amb ES que han desenvolupat CRE, a través de l'estudi de la cohort multicèntrica RESCLE.

2) Descriure els factors relacionats amb el risc d'aparició de la CRE en la cohort RESCLE i comparar els resultats amb els prèviament descrits a la literatura.

3) Descriure la prevalença i incidència de CRE en la cohort RESCLE, global i per subtipus cutanis, i valorar si hi ha hagut variacions al llarg del temps.

4) En cas de detectar-se canvis epidemiològics en la CRE al llarg del temps, investigar les diferències en les característiques dels pacients amb ES en cada període, per detectar els motius que ho justifiquen.

5.PACIENTS I MÈTODES

5. Pacients i mètodes

5.1 Pacients

Es tracta d'un estudi multicèntric, observacional, longitudinal, retrospectiu fins al 2006 i prospectiu posteriorment. L'estudi s'ha realitzat en el marc del Registre Espanyol d'ESCLERodèrmia, anomenat RESCLE, que forma part del Grupo de Enfermedades Autoimmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna.

Totes les dades s'han obtingut a partir dels 1939 pacients amb diagnòstic d'ES, en un tall transversal fet a 31 de Desembre del 2018, moment en el que participaven 36 centres hospitalaris del territori espanyol, Annex I. Tots els centres participants van obtenir l'aprovació del comitè d'ètica i tots els pacients han signat el consentiment informat.

Es va realitzar el diagnòstic d'ES quan els pacients complien els criteris classificatoris modificats proposats per LeRoy i Medsger (13) i/o els criteris d'ES del 2013 de l'ACR/EULAR (10).

5.2 Mètodes

5.2.1 Definició de les variables

S'han definit els diferents subtipus d'ES en funció de la seva extensió cutània i afectació orgànica: "ES cutània limitada (EScl)" quan l'esclerosi cutània està confinada distal a colzes i genolls, amb o sense esclerosi facial; "ES cutània difusa (EScd)" quan l'enduriment cutani distal s'estén proximalment als colzes i genolls o inclou el tronc; "ES sense esclerodèrmia (ESse)" definit per la presència de FR o l'equivalent vascular perifèric ("pitting", UD o patró esclerodèrmic a la capil·laroscòpia periungueal), i afectació visceral suggestiva d'esclerodèrmia (com hipomotilitat esofàgica distal o intestinal, MPI, HAP, afectació cardíaca típica o CRE); "ES precoç o inicial" en pacients sense afectació cutània ni orgànica definida, però amb FR o equivalent vascular, auto-Ac

específics, i afectació orgànica inicial asimptomàtica (com hipomotilitat esofàgica mínima, proves funcionals respiratòries alterades (DLCO <80%) o disfunció diastòlica); “pre-esclerodèrmia (pre-ES)” en pacients sense afectació cutània ni orgànica però amb FR, pèrdua o dilatació capil·lar a la capil·laroscòpia i/o auto-Ac típics d’ES (ACA, ATA, ARA, Pm-Scl, Th/To, U1RNP, Fibrilarina (U3RNP), o ANA amb patró IFI nucleolar).

Es varen recollir les dades demogràfiques, de comorbiditat i afectació orgànica, de proves complementàries i perfil immunològic així com les relacionades amb el tractament i el pronòstic, segons el procediment estàndard del registre. Posteriorment, es van entrar a la base de dades SPSS.

Les variables clíniques es defineixen de la següent manera: les “manifestacions vasculares perifèriques” per la presència de *FR*, *UD isquèmiques* i *acro-osteòlisi* (reabsorció de teixit ossi de la falange distal relacionat amb la isquèmia digital, identificada a l’estudi radiològic); les “manifestacions del tub digestiu” com *l’afectació esofàgica* definida quan apareix hipomotilitat dels dos terços inferiors de l’esòfag valorada per manometria o estudi de trànsit amb bari, *afectació gàstrica* quan es detecta GAVE per endoscòpia, *afectació intestinal* quan es detecta disfunció de la seva motilitat per manometria o estudi de trànsit amb bari, o bé si es detecta síndrome malabsortiva per test de l’alè, o si presenta pseudo-obstrucció intestinal identificada per radiologia simple o TCAR, *afectació hepàtica* quan es diagnostica cirrosi biliar primària, hepatitis autoimmune o hiperplàsia nodular regenerativa del fetge; les “manifestacions pulmonars” definides per la presència de *MPI* o *HTP*. La *MPI* es defineix com patró funcional restrictiu a les PFR amb CVF <80% del valor, patró intersticial pulmonar per radiografia de tòrax o TCAR, o alveolitis confirmada pel rentat bronco-alveolar (definit com neutrofilia $\geq 5\%$, eosinofilia $\geq 2\%$ o limfocitosi $\geq 15\%$). La *HTP* es va considerar quan la PAPs es va estimar $> 40\text{mmHg}$ pel doppler de l’ecocardiograma corresponent a un pic de la velocitat de regurgitació tricuspídica superior a 3.0 m/s, o quan la pressió arterial pulmonar mitjana es va detectar $\geq 25\text{mmHg}$ per cateterisme cardíac dret. Es va considerar *HAP* (grup 1) quan no hi havia MPI o era lleu (CVF $> 70\%$) i no era causada per cardiopatia esquerra o entitats del grup 4 y 5. La *HTP* es va classificar com secundària a MPI quan el pacient tenia un patró ventilatori restrictiu amb CVF $< 70\%$ i fibrosi pulmonar important a

la TCAR. “L’afectació muscular” es va definir per la presència de debilitat muscular proximal o miàlgies i alguna de les següents alteracions: la creatinina quinasa sèrica per sobre del valors normals o resultats a l’electromiograma amb patró miopàtic. “L’afectació articular i tendinosa” es va definir per la presència de qualsevol de les següents situacions: *artràlgia*, *artritis* i/o *frecs tendinosos*. “L’afectació cardíaca” es va definir com una o més de les següents situacions: *pericarditis*, *cardiopatia isquèmica* de causa no filiada en absència de cap altre factor de risc cardiovascular, *disfunció cardíaca* per l’ecocardiograma amb doppler, *alteracions electrocardiogràfiques* de causa no filiada, *disfunció sistòlica del VE* (fracció d’ejecció (FE) <50%) o *dret* (FE<40%) i/o desplaçament sistòlic del pla de l’anell tricuspídi “TAPSE” <14 mil·límetres. La “síndrome seca” es va definir com la presència de sequedat de mucosa oral i conjuntival i la presència de signes d’hipofunció de glàndules lacrimals i salivars als tests funcionals (109,206). Les “manifestacions renals” es van considerar davant la presència de *CRE* d’acord a la descripció de Steen i cols. (87), segons: 1) HTA de nova aparició definida com qualsevol de les següents definicions: pressió arterial sistòlica (PAS) ≥ 140 mm Hg, pressió arterial diastòlica (PAD) ≥ 90 mm Hg, augment en la PAS ≥ 30 mmHg i augment de la PAD ≥ 20 mmHg, i 2) afegit a alguna de les següents situacions: a) augment en la creatinina sèrica > 50% sobre el seu nivell basal o $\geq 120\%$ del límit superior de la normalitat del laboratori de referència; b) proteïnúria $\geq 2+$ a la tira d’orina; c) hematúria $\geq 2+$ a la tira d’orina o >10 hematies/camp; d) trombocitopènia <100000 plaquetes/ μ l; o e) hemòlisi definida com anèmia no deguda a altres causes i amb alguna de les següents característiques: esquistòcits o altres fragments de hematies en el frotis de sang perifèrica o bé un recompte reticulocitari augmentat.

Es van distingir 2 patrons capil·laroscòpics en base a l’estudi de Maricq i cols.(207): patró esclerodèrmic actiu caracteritzat pel predomini de la pèrdua capil·lar, i patró esclerodèrmic lent caracteritzat pel predomini de megacapil·lars sense pèrdua de capil·lars significativa.

Els ANA es van identificar per l’assaig IFI utilitzant cèl·lules de la línia Hep-2 o de triple teixit. Es van determinar els següents Ac específics: ACA, anti-Pm-Scl, ARA i Ac d’antígens nuclears extractables (SSA/Ro, SSB/La, Sm, RNP, i ATA).

La determinació immunològica d'ARA en la nostra cohort ha estat baixa, però donat l'interès com a factor predictor de CRE d'aquest anticòs, es va assumir un valor negatiu d'ARA en aquells pacients que ja presentaven positivitat per un anticòs específic d'ES i no tinguessin determinat aquest anticòs. Va estar motivat per l'evidència de que la coexistència de 2 o més Ac específics per ES és extremadament infreqüent (<1.6%) en les series publicades (115,208,209) i nul·la en els pacients en que es va determinar d'aquesta sèrie. Per tant, en l'anàlisi dels factors associats a CRE, es realitzarà l'anàlisi dels ARA de 2 formes, una amb els ARA determinats realment i l'altre comptabilitzant també els ARA assumits com negatius.

Les causes de mort dels pacients amb ES es van classificar com mortalitat relacionada, o no, amb l'ES. Les morts relacionades amb l'ES, es van definir com aquelles directament relacionades amb la disfunció orgànica provocades per l'ES: afectació pulmonar (MPI o HAP); afectació cardíaca (miocardiopatia isquèmica, IC o arrítmies no atribuïbles a altres condicions cardíques); afectació renal (CRE); i altres afectacions orgàniques per ES. Les morts no relacionades amb ES van ser totes aquelles no atribuïdes a l'afectació orgànica per ES: infecció, càncer, malaltia cardiovascular i altres.

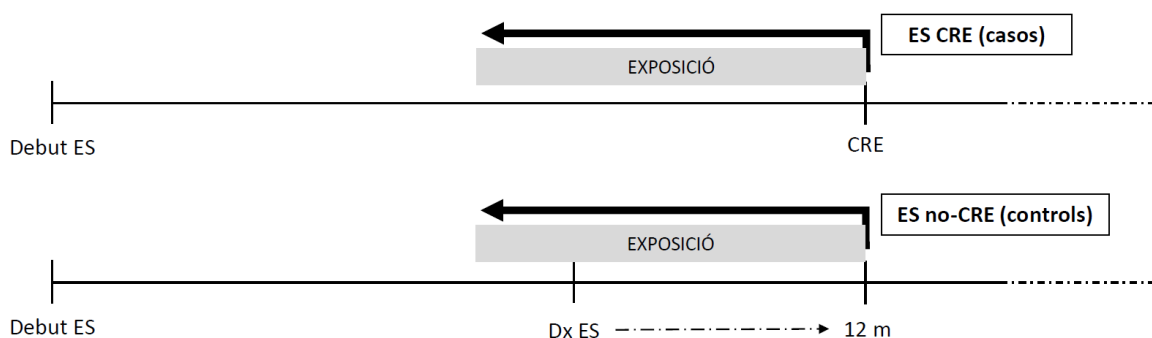
5.2.2 Definició de les cohorts comparatives

Per l'estudi per detectar els factors pronòstics de CRE, es van definir 2 cohorts per a la comparació, els casos que van desenvolupar CRE (ES-CRE), i els controls que no la van desenvolupar (ES no-CRE). I per l'estudi per detectar les variacions en l'epidemiologia de CRE al llarg del temps i les diferències en les característiques globals dels pacients amb ES, es van definir 2 cohorts segons períodes temporals diferenciades per a la seva comparació: cohort antiga (ES-CA), que inclou tots els pacients diagnosticats d'ES fins el 31 de desembre del 2002; i cohort recent (ES-CR), que inclou tots els pacients diagnosticats d'ES a partir del 1 de gener del 2003. Així com les cohorts temporals de cada subtipus cutani: EScd-CA i EScl-CA en el cas de la cohort antiga, i EScd-CR i EScl-CR en el de la cohort recent. Es va escollir la data de 31 de desembre del 2002 amb l'objectiu de discriminar els 2 períodes per 2 motius, el primer per assegurar un mínim

de 10 anys de seguiment clínic a cada cohort amb un període de 5 anys addicional al final de cada període de seguiment, per a la identificació de nous casos de CRE. Doncs a la majoria de sèries de CRE la mediana de temps des del diagnòstic d'ES és menor de 2 anys, i la majoria desenvolupen la CRE en menys de 5 anys (70,74,77,117,122,134–136). Per tant, un seguiment addicional de 5 anys permet identificar i recollir la gran majoria de CRE que es desenvolupen. El segon motiu és perquè entre el 2002 i el 2004 van aparèixer evidències científiques sobre l'eficàcia dels ARE pel tractament de manifestacions vasculares, tant pel tractament de la HAP com per la profilaxi de la recidiva de les UD (185,186) i va significar el començament de l'era del tractament VD específic i l'inici de l'ús d'ARE en l'ES.

Respecte a l'anàlisi de les variables de tractament, el moment de comparació s'ha establert com la data de diagnòstic de la CRE en els casos (ES-CRE) i als 12 mesos del diagnòstic d'ES en els controls (ES no-CRE), Figura 14.

Figura 14. Representació gràfica de la línia temporal i el moment de la comparació d'exposició de les variables de tractament farmacològic entre casos (ES-CRE) i controls (ES no-CRE).

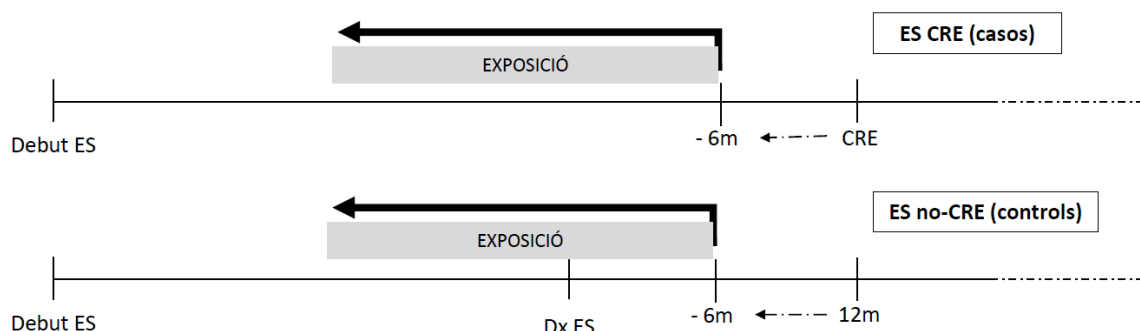


CRE: crisi renal esclerodèrmica; Dx: diagnòstic; ES: Esclerosi Sistèmica.

Tanmateix, en aquest estudi s'ha considerat que algunes variables tenen un alt risc de biaix, com: 1) l'antecedent d'HTA, que tot i que es considera un factor de risc de CRE, també pot tractar-se d'un signe precoç de la pròpia CRE; 2) el tractament amb bloquejadors dels SRAA (en especial, els IECA), que s'ha considerat també com un factor de risc de CRE quan poden haver estat administrats en debutar la pròpia CRE amb HTA; o bé, 3) el tractament amb GC, que també es

considera un factor desencadenant de CRE, pot haver estat administrat per una afecció orgànica concomitant sense relació real amb la CRE. Aquestes variables s'han avaluat de diferents maneres per tal de detectar la possibilitat de biaix. Així, l'antecedent d'HTA i els tractaments antihipertensius (bloquejadors SRAA en global, IECA i ARA-II) utilitzats en els pacients s'han comparat de 2 maneres: una primera comparació en que el moment de la comparació és en els casos (ES-CRE) quan s'estableix el diagnòstic de CRE i en els controls (ES no-CRE) al 12 mesos del diagnòstic d'ES, com els altres tractaments, Figura 14. I una segona comparació només considerant els casos d'antecedent de HTA o d'ús de fàrmacs antihipertensius si aquests existien més de 6 mesos previs a la CRE, Figura 15.

Figura 15. Representació gràfica de la línia temporal i el moment establert per la comparació d'exposició a les variables: antecedent d'HTA i ús de tractament antihipertensiu, entre casos (ES-CRE) i controls (ES no-CRE).



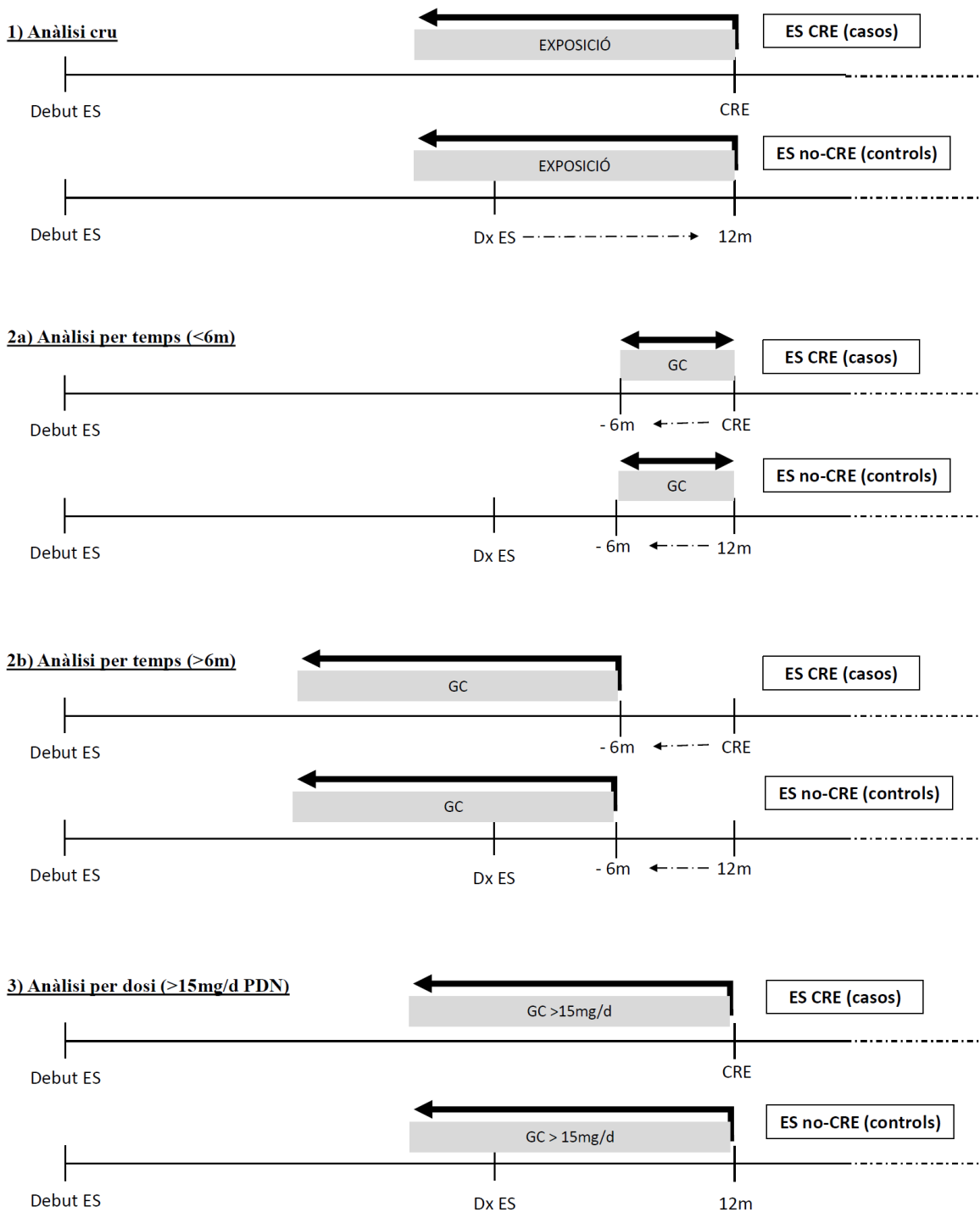
CRE: crisi renal esclerodèrmica; Dx: diagnòstic; ES: Esclerosi Sistèmica; m= mesos.

En el cas del tractament amb GC, l'anàlisi comparatiu entre casos vs. controls s'ha realitzat amb tres mètodes diferents, donat que s'ha descrit que son un factor de risc per desenvolupar CRE (83,94): 1) *anàlisi cru*, on es compara els casos que es defineixen per ús de GC en qualsevol moment abans de la CRE vs. controls, que es defineixen per ús de GC previ als 12 primers mesos des del diagnòstic d'ES; 2) *anàlisi per temps*: 2a) *<6 mesos*: es compara els casos, que es defineixen per utilitzar els GC <6 mesos abans de la CRE vs. controls, que es defineixen per utilitzar els GC <6 mesos del 1^{er} any del diagnòstic d'ES; 2b) *>6 mesos*: es compara casos, que es

defineixen per utilitzar els GC >6 mesos abans de la CRE vs. controls, que es defineixen per utilitzar els GC >6 mesos abans del 1^{er} any del diagnòstic; i 3) *anàlisi per dosi*, es compara els casos, que es defineixen per haver utilitzat >15 mg/dia de prednisona (PDN) o d'equivalent abans de la CRE vs. controls, que es defineixen per haver utilitzat >15 mg/dia de PDN abans del 1^{er} any del diagnòstic d'ES, Figura 16.

Per establir una dosificació equivalent entre diferents corticoides perquè es poguessin comparar es va seguir l'equivalència acceptada a la literatura: 5 mg de PDN es equivalent a 4 mg de 6 metil-prednisolona i a 6 mg de deflazacort (210).

Figura 16. Representació gràfica de la línia temporal i el moment establert per la comparació d'exposició de l'ús de GC entre casos (ES-CRE) i controls (ES no-CRE), en 3 mètodes: anàlisi cru, anàlisi per temps (<6 mesos i >6 mesos) i anàlisi per dosi.



CRE: crisi renal esclerodèrmica, Dx ES: diagnòstic d'esclerosi sistèmica; ES: esclerosi sistèmica; GC: glucocorticoides; m: mesos; mg/d: mil·ligrams per dia; PDN: prednisona.

5.3 Anàlisi estadístic

5.3.1 Anàlisi de la CRE de la cohort RESCLE

L'anàlisi estadístic es va realitzar utilitzant les taules de contingència (test Chi Quadrat χ^2 o el test exacte de Fisher) per detectar diferències significatives o associacions entre els casos, pacients amb CRE (ES-CRE), i controls, els pacients sense CRE (ES no-CRE). Les diferències entre les variables contínues (mitjana \pm desviació estàndard (DE)) es van analitzar mitjançant el test T de Student. La diferència en la supervivència de les dues cohorts es va analitzar amb les corbes de supervivència de Kaplan-Meier i amb el test log-rank. Totes les variables amb associació significativa a l'anàlisi univariat amb més del 75% de valors vàlids foren inclosos en el model de regressió multivariada amb procés de selecció per passos per tal d'identificar els factors de risc independents per desenvolupar la CRE. S'ha considerat significació estadística quan $p < 0.05$. Tots els anàlisis estadístics s'han realitzat amb el paquet estadístic SPSS versió 20.0 per Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

5.3.2 Anàlisi epidemiològic de la CRE de 2 cohorts temporals

L'avaluació estadística de la prevalença de CRE en les dues cohorts avaluades (ES-CA vs. ES-CR), es va realitzar amb el test de taula de contingència (test Chi Quadrat χ^2 o test exacte de Fisher) per identificar diferències significatives. Per identificar diferències en la incidència de CRE als 5 anys de seguiment des del diagnòstic de ES d'ambdues cohorts temporals es va comparar amb les corbes de supervivència de Kaplan-Meier i test log-rank, Per establir les associacions dels pacients amb ES, ES_{cd} i ES_{cl} de cada cohort (ES-CR vs. ES-CA; ES_{cd}-CR vs. ES_{cd}-CA; ES_{cl}-CR vs. ES_{cl}-CA), l'avaluació estadística es va realitzar amb el test χ^2 o el test exacte de Fisher per a les variables categòriques (expressat amb número absolut i percentatges), i utilitzant el test T-Student o U de Mann-Whitney, segons distribució normal o no normal (expressat com mitjana \pm DE) per a les variables contínues. Totes les comparacions amb un valor de $p < 0.1$ amb més del 75% de valors

vàlids van ser després re-testats per regressió logística multivariant. Es va considerar estadísticament significatiu un valor de $p < 0.05$. Tots els anàlisis estadístics es van realitzar amb el paquet estadístic SPSS versió 20.0 per Windows (SPSS, Chicago, IL).

6.RESULTATS

6. Resultats

6.1 Resultats de l'estudi de la CRE en la cohort RESCLE

6.1.1 Característiques de la cohort global d'ES

La cohort global de pacients amb ES va estar formada per 1939 pacients, amb predomini de gènere femení (n=1719, 89%), edat mitjana de 52.5±5.7 anys i una distribució per subtipus d'ES de: 60% (n=1159) d'EScl, 20% (n=396) d'EScd, 11% (n=209) d'ESse, 6.4% (n=124) de pre-ES i un 2.4% (n=46) d'ES inicial. El 92% (n=1553) dels pacients complia els criteris classificatoris 2013 de l'ACR/EULAR d'ES, i el temps mitjà de seguiment fou 8.2±7.8 anys. La mitjana de temps des del diagnòstic d'ES fins la CRE va ser de 4.6±10.3 anys amb una mediana de 0.71 (rang:0.14-3.5) anys. La mortalitat global durant el seguiment fou del 18%, de les quals un 51% eren causes relacionades amb l'ES. Les característiques dels pacients segons la presència (ES-CRE; n=44, 2.3%) o absència (ES no-CRE; n=1895, 97.7%) de CRE estan descrites a la Taula 14 i Taula 15.

Al llarg del seguiment, 44 pacients van desenvolupar CRE, que estableix una prevalença global de 2.3% (44/1939). D'aquests, el 72.7% (32/44) corresponien a EScd amb una prevalença de 8.1% (32/395), el 25% corresponien a EScl amb una prevalença de 0.95% (11/1156), i el 2.3% (1/44) corresponien a ESse, que estableix una prevalença de 0.48% (1/207).

Taula 14. Comparació entre les cohorts ES-CRE vs. ES no-CRE, de les dades demogràfiques i clíniques de 1939 pacients amb ES.

Dades demogràfiques i característiques clíniques, n (%) *	Cohort ES 1939 (100%)	ES-CRE 44 (2.3%)	ES no-CRE 1895 (97.7%)	Anàlisi univariats O.R.(95% I.C.)	Valor p
Dades demogràfiques					
Compliment CC 2013 ACR/EULAR(n=1690)	1546 (91%)	41 (95%)	1505 (91%)	1.93 (0.46-8.08)	0.577
Gènere femení	1714 (89%)	33 (75%)	1681 (89%)	0.37 (0.18-0.74)	0.012
Subtipus de ES (n=1927)					
EScl	1156 (60%)	11 (25%)	1145 (61%)	0.22 (0.11-0.44)	<0.001
EScd	395 (20%)	32 (73%)	363 (19%)	10.7 (5.49-21.21)	<0.001
ESse	207 (11%)	1 (2.3%)	206 (11%)	0.19 (0.03-1.42)	0.081
ES precoç o inicial	45 (2.3%)	0 (0%)	45 (2.4%)		0.624
Pre-ES	124 (6.4%)	0 (0%)	124 (6.6%)		0.109
Edat al debut d'ES, mitjana±DE, a. (n=1831)	46.3±16.2	45.8±15.1	46.3±16.3		0.833
Edat al dx d'ES, mitjana±DE, a. (n=1921)	52.5±15.6	48.7±14.8	52.6±15.6		0.101
Del debut al dx d'ES, mitjana±DE, a.(n=1792)	6.6±9.4	3.2±7.9	6.6±9.5		0.009
Seguiment des de dx, mitjana±DE, a.(n=1921)	8.2±7.8	8.6±11.6	8.2±7.7		0.806
T dx-ES a CRE, mitjana±DE anys (n=42)	2.62±4.2	2.62±4.2	-		-
T dx-ES a CRE, mediana(Q1-Q3), anys(n=42)	0.71(0.14-3.5)	0.71(0.14-3.5)			-
Comorbiditats					
Fumador o ex-fumador (n=1641)	502 (31%)	12 (30%)	490 (31%)	0.97 (0.49-1.93)	1.000
AP d'HTA en qualsevol moment (n=1654)	533 (32%)	22 (56%)	511 (32%)	2.80 (1.47-5.31)	0.002
AP d'HTA >6m abans de la CRE (n=1654)	518 (31%)	7 (18%)	511 (32%)	0.46 (0.20-1.04)	0.059
Característiques clíniques					
Primer símptoma d'ES (n=1869)					
Símptoma no-FR	329 (18%)	13 (31%)	316 (17%)	2.14 (1.10-4.17)	0.037
Tumefacció dels dits	46 (2.5%)	4 (9.5%)	42 (2.3%)	4.47 (1.53-13.10)	0.018
Artràlgia	95 (5.1%)	2 (4.8%)	93 (5.1%)	0.93 (0.22-3.92)	1.000
Esclerosi cutània	100 (5.4%)	4 (9.5%)	96 (5.3%)	1.90 (0.66-5.43)	0.281
Afectació vascular perifèrica					
Fenomen de Raynaud (n=1922)	1837 (96%)	39 (89%)	1798 (96%)	0.35 (0.13-0.90)	0.042
Ulceres digitals (n=1928)	740 (38%)	30 (68%)	710 (38%)	3.54 (1.87-6.73)	<0.001
Telangièctasi (n=1923)	1102 (57%)	31 (70%)	1071 (57%)	1.80 (0.94-3.46)	0.089
Acro-osteòlisi (n=1286)	110 (8.6%)	4 (10%)	106 (8.5%)	1.23 (0.43-3.53)	0.570
Afectació múscul-esquelètica					
Calcinosi (n=1924)	396 (21%)	13 (30%)	383 (20%)	1.64 (0.85-3.16)	0.135
Artritis (n=1289)	272 (21%)	18 (45%)	254 (20%)	3.21 (1.69-6.07)	<0.001
Miositis (n=1292)	171 (13%)	12 (30%)	159 (13%)	2.95 (1.47-5.91)	0.004
Fricció tendinosa (n=1288)	75 (5.8%)	5 (13%)	70 (5.6%)	2.48 (0.94-6.53)	0.071
Contractures articulars (n=721)	140 (19%)	13 (45%)	127 (18%)	3.62 (1.70-7.70)	0.001
Afectació digestiva					
Esofàgica i/o gàstrica (n=1324)	1185 (89%)	31 (91%)	1154 (89%)	1.31 (0.39-4.33)	1.000
Intestinal i/o malabsorció (n=1310)	192 (15%)	10 (29%)	182 (14%)	2.54 (1.19-5.39)	0.022
Afectació pulmonar					
MPI (n=1925)	800 (42%)	25 (57%)	775 (41%)	1.88 (1.03-3.43)	0.044
Hipertensió pulmonar (n=1033)	307 (30%)	9 (56%)	298 (29%)	3.10 (1.14-8.41)	0.027
HAP per CCD (n=209)	149 (71%)	4 (80%)	145 (71%)	1.63 (0.18-14.87)	1.000
HAP (n=1545)	75 (4.9%)	0 (0.00%)	75 (5.0%)		0.403
Afectació cardíaca					
FEVE <50% (n=1486)	36 (2.4%)	1 (2.8%)	35 (2.4%)	1.16 (0.15-8.67)	0.591
Afectació pericardíaca (n=1737)	163 (9.4%)	15 (34%)	148 (8.7%)	5.40 (2.83-10.30)	<0.001
Cardiopatia isquèmica (n=927)	119 (13%)	9 (31%)	110 (12%)	3.22 (1.43-7.26)	0.007
Alteració de la conducció (n=926)	209 (23%)	11 (38%)	198 (22%)	2.16 (1.00-4.64)	0.067
Disfunció diastòlica VE (n=1176)	410 (35%)	10 (67%)	400 (34%)	3.81 (1.29-11.21)	0.013
Altres manifestacions					
Neuropatia perifèrica (n=1606)	139 (8.7%)	6 (17%)	133 (8.5%)	2.16 (0.88-5.28)	0.121
Síndrome seca (n=1925)	563 (29%)	5 (12%)	558 (30%)	0.31 (0.12-0.80)	0.010

a.: anys; ACR: American College of Rheumatology; AP: antecedent patològic; CC: criteris classificatoris; CCD: cateterisme cardíac dret; CRE: crisi renal esclerodèrmica; DE: desviació estàndard; ES: esclerosi sistèmica; EScd: ES cutània difusa; EScl: ES cutània limitada; ESse: subtipus ES sense esclerodèrmia; EULAR: European league against rheumatism; FEVE: fracció d'ejecció del ventricle esquerra; FR: fenomen de Raynaud; HAP: hipertensió arterial primària; HTA: hipertensió arterial sistèmica; MPI: malaltia pulmonar intersticial; OR (95% CI): "Odds ratio", i interval de confiança del 95% de la mitjana (2-bandes); Pre-ES: pre-esclerodèrmia; T dx-ES a CRE: Temps entre el diagnòstic d'ES i la CRE; *: Totes les dades corresponen als 1939 pacients excepte quan s'ha indicat (n=).

Taula 15. Comparació entre cohorts: ES-CRE vs.ES no-CRE, de les característiques de les proves complementaries, perfil immunològic, dades pronòstiques i de tractament de 1939 pacients amb ES.

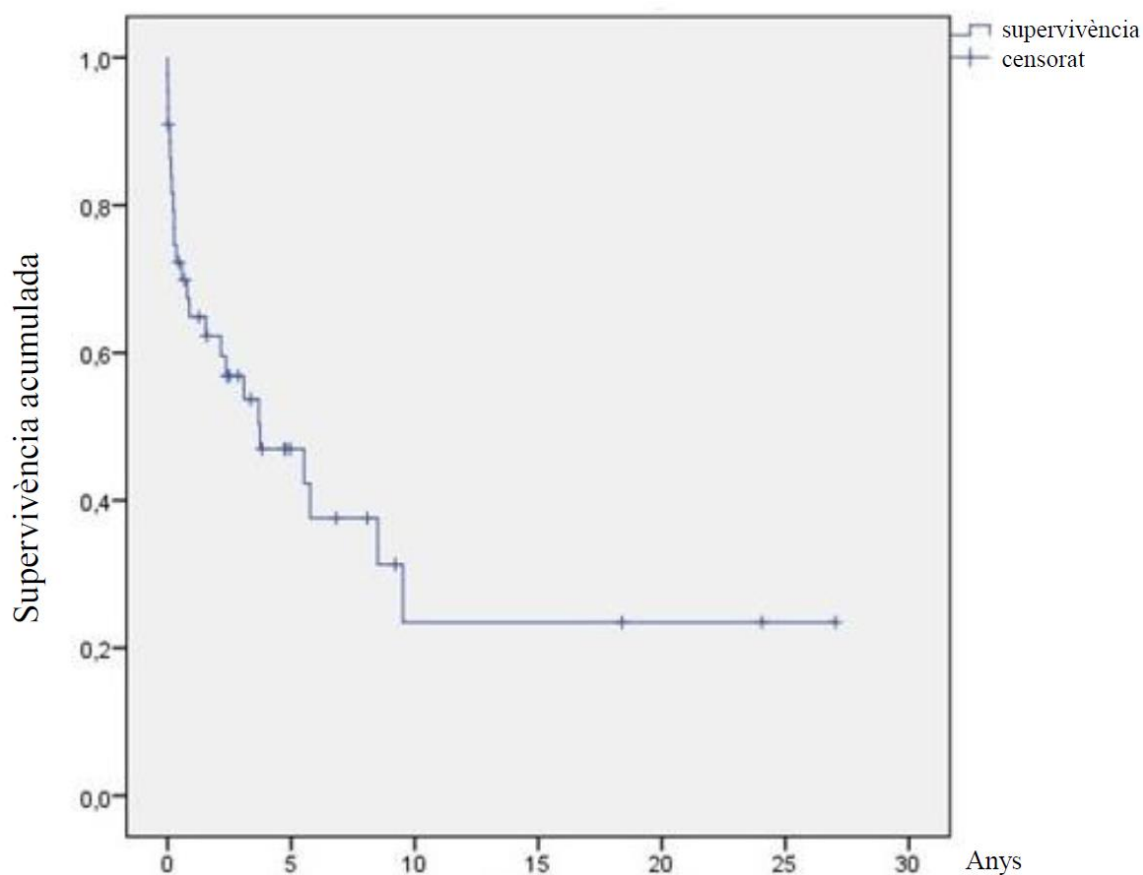
Proves complementaries, immunologia, pronòstic i tractament, n (%) *	Cohort ES 1939 (100%)	ES-CRE 44 (2.3%)	ES no-CRE 1895 (97.7%)	Anàlisi univariats O.R. (95% I.C.)	Valor p
Dades Ecocardiogràfiques					
FE VE %, mitjana±DE (n=1486)	63.3±7.1	63.1±7.6	63.3±7.1		0.866
PAPs (mmHg), mitjana±DE (n=973)	37.0±17.5	41.9±11.4	37.0±17.5		0.311
PAPs ≥ 40mmHg (n=973)	286 (29%)	7 (54%)	279 (29%)	2.85 (0.95-8.55)	0.066
VRT (m/s), mitjana±DE (n=487)	2.3±0.9	2.5±0.9	2.3±0.9		0.646
TAPSE (mm), mitjana±DE (n=288)	19.2±6.9	22.0±4.1	19.1±6.9		0.305
Capil·laroscòpia periungueal (n=1540)					
Patró lent	783 (51%)	6 (22%)	777 (51%)	0.27 (0.11-0.67)	0.003
Patró actiu	517 (34%)	20 (74%)	497 (33%)	5.84 (2.45-13.91)	<0.001
Perfil immunològic					
ANA + (n=1928)	1,793 (93%)	41 (93%)	1,752 (93%)	1.03 (0.31-3.37)	1.000
ANA + sense ATA, ACA, Pm/Scl, ni ARA	178 (9.2%)	4 (9.1%)	174 (9.2%)	0.99 (0.35-2.79)	1.000
ATA + (n=1728)	346 (20%)	15 (38%)	331 (20%)	2.56 (1.33-4.94)	0.007
ACA + (n=1728)	836 (48%)	6 (15%)	830 (49%)	0.18 (0.07-0.42)	<0.001
Ac anti-PM-scl + (n=1041)	78 (7.5%)	2 (8.7%)	76 (7.5%)	1.18 (0.27-5.13)	0.688
ARA** + (n=431)	50 (12%)	6 (50%)	44 (11%)	8.52 (2.63-27.57)	<0.001
ARA*** + (n=1382)	50 (3.6%)	6 (20%)	44 (3.3%)	7.43 (2.89-19.10)	<0.001
Ac anti-Ro + (n=1725)	249 (14%)	5 (13%)	244 (14%)	0.90 (0.35-2.32)	1.000
Ac anti-La + (n=1708)	62 (3.6%)	2 (5.3%)	60 (3.6%)	1.49 (0.35-6.34)	0.646
Ac anti-Sm + (n=1669)	19 (1.1%)	1 (2.6%)	18 (1.1%)	2.42 (0.31-18.62)	0.356
Ac anti-RNP + (n=1696)	94 (5.5%)	4 (11%)	90 (5.4%)	2.05 (0.71-5.90)	0.155
Dades de tractament					
Ús d'antagonistes del calci	637 (33%)	18 (41%)	619 (33%)	1.42 (0.77-2.61)	0.260
Ús dels VD específics	177 (9.2%)	9 (20%)	168 (8.9%)	2.63 (1.24-5.57)	0.016
Ús d'antagonista de receptor de l'Endotelina I	142 (7.3%)	7 (16%)	135 (7.2%)	2.46 (1.07-5.61)	0.038
Ús dels inhibidors de la Fosfodiesterasa 5	44 (2.3%)	4 (9.1%)	40 (2.1%)	4.62 (1.58-13.53)	0.016
Ús dels anàlegs de la prostaciclina	46 (2.4%)	5 (11%)	41 (2.2%)	5.78 (2.17-15.41)	0.003
Ús d'inhibidors del SRAA en qualsevol moment	424 (22%)	16 (37%)	408 (22%)	2.15 (1.15-4.03)	0.023
Ús d'inhibidors del SRAA >6m abans CRE	218 (11%)	6 (14%)	212 (11%)	1.25 (0.52-2.99)	0.627
Ús d'IECA en qualsevol moment	283 (15%)	15 (35%)	268 (14%)	3.24 (1.71-6.15)	<0.001
Ús d'IECA >6m abans CRE	134 (6.9%)	5 (11%)	129 (6.8%)	1.75 (0.68-4.51)	0.226
Ús d'ARA-II en qualsevol moment	193 (10%)	3 (7%)	190 (10%)	0.67 (0.21-2.19)	0.795
Ús d'ARA-II >6m abans de CRE	96 (5.0%)	2 (4.5%)	94 (5.0%)	0.91 (0.22-3.81)	1.000
Ús de GC en qualsevol moment	312 (16%)	22 (50%)	290 (15%)	5.51 (3.01-10.08)	<0.001
Ús de GC <6m abans de la CRE (n=292)	36 (12%)	8 (38%)	28 (10%)	5.34 (2.04-14.00)	0.002
Ús de GC >6m abans de la CRE (n=292)	256 (88%)	13 (62%)	243 (90%)	0.19 (0.07-0.49)	0.002
Ús de GC >15mg/d qualsevol moment (n=391)	83 (21%)	7 (32%)	76 (21%)	1.80 (0.71-4.57)	0.279
Ús d'immunosupressors	189 (9.8%)	6 (14%)	183 (9.7%)	1.47 (0.61-3.53)	0.435
Dades pronòstiques					
Mort	358 (19%)	25 (57%)	333 (18%)	6.14 (3.34-11.29)	<0.001
Relacionat amb ES (n=358)	173 (51%)	21 (84%)	152 (49%)	5.56 (1.87-16.57)	<0.001
MPI	40 (11%)	1 (4.0%)	39 (12%)	0.31 (0.04-2.39)	0.336
HAP	60 (17%)	1 (4.0%)	59 (18%)	0.19 (0.03-1.46)	0.095
HTP + MPI	26 (7.3%)	0 (0.00%)	26 (7.8%)		0.238
CRE	17 (4.7%)	17 (68%)	0 (0%)		<0.001
Arrítmia	4 (1.1%)	2 (8.0%)	2 (0.60%)	14.39(1.94-106.87)	0.026
Cardiopatia isquèmica sense FRCV	7 (2.0%)	0 (0.00%)	7 (2.1%)		1.000
No relacionat amb ES (n=358)	165 (49%)	4 (16%)	161 (51%)	0.18 (0.06-0.54)	<0.001
Ictus	4 (1.1%)	1 (4.0%)	3 (0.90%)	4.58 (0.46-45.75)	0.252
IRC	3 (0.84%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)		1.000
Sèpsia	22 (6.1%)	1 (4.0%)	21 (6.3%)	0.62 (0.08-4.80)	1.000
Altres	88 (25%)	1 (4.0%)	87 (26%)	0.12 (0.02-0.88)	0.014

Ac: anticossos; ACA: Ac anti-centròmer; ANA: Ac antinuclears; ARA: Ac anti-RNA polimerasa III; ARA-II: antagonistes del receptor de l'angiotensina II; ATA: Ac anti-Topoisomerasa; cm/s: centímetres per segon; CRE: crisi renal esclerodèrmica; DE: desviació estàndard; ES: esclerosi sistèmica; FE: fracció d'ejecció; FRCV: factors de risc cardiovascular; GC: glucocorticoides; HAP: hipertensió arterial pulmonar; HTP: hipertensió pulmonar; IECA: inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina; IRC: insuficiència renal crònica; mm: mil·límetres; MPI: malaltia pulmonar intersticial; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; OR (95% I.C.): "Odds ratio", i interval de confiança del 95% de la mitjana (2-bandes); PAPs: pressió arterial pulmonar sistòlica estimada; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; TAPSE: excussió sistòlica plana de l'anell tricuspídic; VD: vasodilatadors; VE: ventricle esquerre; VRT: velocitat de regurgitació tricuspídic; *: Totes les dades corresponen als 1939 pacients excepte quan s'ha indicat (n=); ** ARA valors reals; *** ARA valors assumits.

6.1.2 Característiques i evolució dels pacients amb CRE

Durant el període d'estudi, 44 (2.3%) dels 1939 pacients amb ES van desenvolupar una CRE. La mortalitat global d'aquest grup de pacients, al 1^{er} i 5^e any, va ser del 34.1% i el 47.7%, respectivament, tal com es mostra a la Figura 17 i a la Taula 16.

Figura 17. Corba de Kaplan-Meier de la supervivència per CRE en la cohort RESCLE.



Tretze (29.5%) dels 44 pacients van requerir diàlisi, amb una mitjana de temps des de la CRE de 0.47 ± 1.46 anys, però amb una mediana de 3 dies. Nou (69.2%) dels pacients que van requerir diàlisi van ser èxits amb una mitjana de temps des del diagnòstic de CRE de 10.1 ± 20.2 mesos. Només en 1 dels 4 pacients que van sobreviure, la funció renal va millorar significativament i va permetre poder aturar la diàlisi al cap de 3.5 anys. Només una pacient va rebre un transplantament renal als 20 anys de la CRE. Trenta-un pacients (70.5%) amb CRE que no van

necessitar la diàlisi tenien un valor mitjà de creatinina de 2.43 ± 1.19 mg/dl, un cop establitzada la funció renal. La taxa de mortalitat en pacients dialitzats i no dialitzats al 1^{er} i 5^e any va ser del 61.5% vs. 22.6% i 69.2% vs. 38.7%, respectivament.

Taula 16. Pronòstic dels pacients amb ES que van desenvolupar CRE.

Evolució post-CRE	
<u>Pacients amb CRE</u>	100% (44)
- Mortalitat al 1 ^{er} any, % (n)	34.1% (15)
- Mortalitat al 5 ^e any, % (n)	47.7% (21)
<u>Pacients amb CRE que van requerir diàlisi, % (n)</u>	29.5% (13)
- Temps des de la CRE fins la diàlisi, anys \pm DE	0.47 ± 1.46
- Temps en diàlisi (només si diàlisi temporal), anys \pm DE, (n=1)	3.42
- Taxa de mortalitat al 1 ^{er} any, % (n)	61.5% (8)
- Taxa de mortalitat al 5 ^e any, % (n)	69.2% (9)
- Temps des de la CRE a l'èxitus, anys \pm DE	0.84 ± 1.68
<u>Pacients amb CRE sense requeriment de diàlisi, % (n)</u>	70.5% (31)
- Creatinina a l'establització de la funció renal, mitjana (\pm DE)	2.43 ± 1.19
- Taxa de mortalitat al 1 ^{er} any, % (n)	22.6% (7)
- Taxa de mortalitat al 5 ^e any, % (n)	38.7% (12)

CRE: crisi renal esclerodèrmica; DE: desviació estàndard.

6.1.3 Característiques dels pacients amb i sense CRE (ES-CRE vs. ES no-CRE)

En l'anàlisi univariat, la cohort ES-CRE es va associar més freqüentment al subtipus ES_{cd} i menys freqüentment a ES_{cl} comparat amb els pacients ES no-CRE (73% vs. 19%; $p < 0.001$, i 25% vs. 61%; $p < 0.001$, respectivament). Només el 2.3% dels pacients amb CRE pertanyien al subtipus ES_{se}. El gènere masculí va ser més freqüent entre els pacients ES-CRE comparat amb els ES no-CRE (25% vs. 11%; $p = 0.012$). El temps entre el debut (aparició del primer símptoma) d'ES i el diagnòstic va ser més curt pels pacients ES-CRE (3.2 ± 7.9 vs. 6.6 ± 9.5 anys; $p = 0.009$). En sis pacients (13.6%), la CRE fou diagnosticada al debut de l'ES.

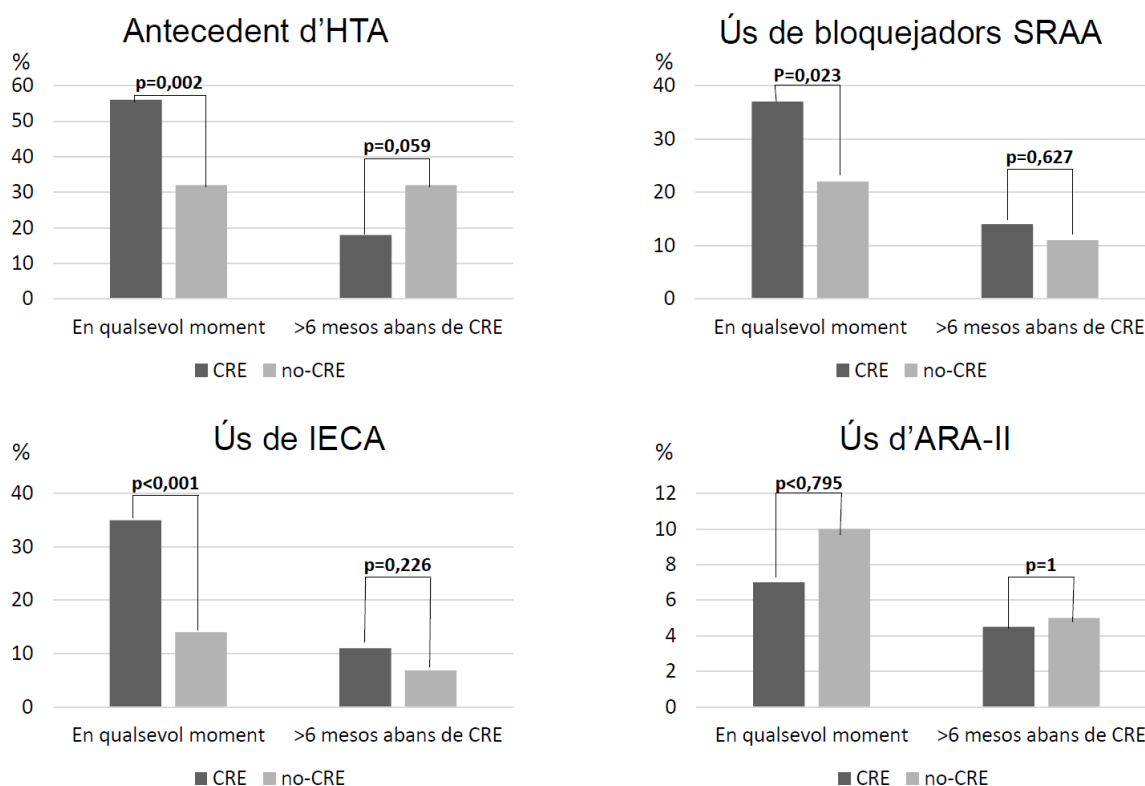
En quant a l'antecedent d'HTA, la comparació entre ambdues cohorts, ES-CRE vs. ES no-CRE es va analitzar de 2 formes diferents. En primer lloc, tenint en compte si l'antecedent d'HTA

constava en qualsevol moment, i en segon lloc, l'antecedent d'HTA es va tenir en compte només si estava present més de 6 mesos abans de la CRE. En la primera comparació l'antecedent d'HTA era significativament més prevalent entre els pacients que van desenvolupar CRE (56% vs. 32%; $p=0.002$). No obstant, no es van observar diferències estadísticament significatives quan l'antecedent d'HTA estava present més de 6 mesos abans del diagnòstic de la CRE (18% vs. 32%; $p=0.059$), Taula 14 i Figura 18.

Els pacients amb ES-CRE s'associen més freqüentment a presentar símptomes no-FR, com primera manifestació de la malaltia (31% vs. 17%; $p=0.037$), en particular la tumefacció dels dits de les mans (9.5% vs. 2.3%; $p=0.018$). També presenten una prevalença més alta de les següents manifestacions: UD (68% vs. 38%; $p<0.001$), artritis (45% vs. 20%; $p<0.001$), miositis (30% vs. 13%; $p=0.004$), contractures articulars (45% vs. 18%; $p=0.001$), afectació intestinal i/o malabsorció (29% vs. 14%; $p=0.022$), MPI (57% vs. 41%; $p=0.044$), HTP (56% vs. 29%; $p=0.027$), afectació del pericardi (34% vs. 8.7%; $p<0.001$), cardiopatia isquèmica (31% vs. 12%; $p=0.007$) i disfunció diastòlica del VE (67% vs. 34%; $p=0.013$). Altres associacions significatives en pacients que desenvolupen una CRE van ser el predomini de pèrdua capil·lar detectada per CP (74% vs. 33%; $p<0.001$), la presència d'ATA (38% vs. 20%; $p=0.007$) i d'ARA, tant en l'anàlisi dels valors reals, com en l'anàlisi dels valors assumits (50% vs. 11%; $p=0.001$ i 20% vs. 3.3%; $p<0.001$, respectivament).

Pel contrari, es va objectivar que els pacients amb ES-CRE tenien una menor associació a FR (89% vs. 96%; $p=0.042$), síndrome seca (12% vs. 30%; $p=0.010$), patró esclerodèrmic lent a la CP (22% vs. 51%; $p=0.003$) i a ACA (15% vs. 49%; $p<0.001$), tal com es mostra a la Taula 14 i Taula 15.

Figura 18. Variació de resultats en l'anàlisi estadístic quan el temps d'exposició als factors de risc es va tenir en compte: exposició en qualsevol moment fins CRE vs. exposició > 6m abans de la CRE. Factors de risc valorats: antecedent d'HTA, ús de bloquejadors del SRAA, IECA i ARA-II.



ARA-II: antagonistes del receptor de l'angiotensina II; CRE: crisi renal esclerodèrmica; HTA: hipertensió arterial sistèmica; IECA: inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

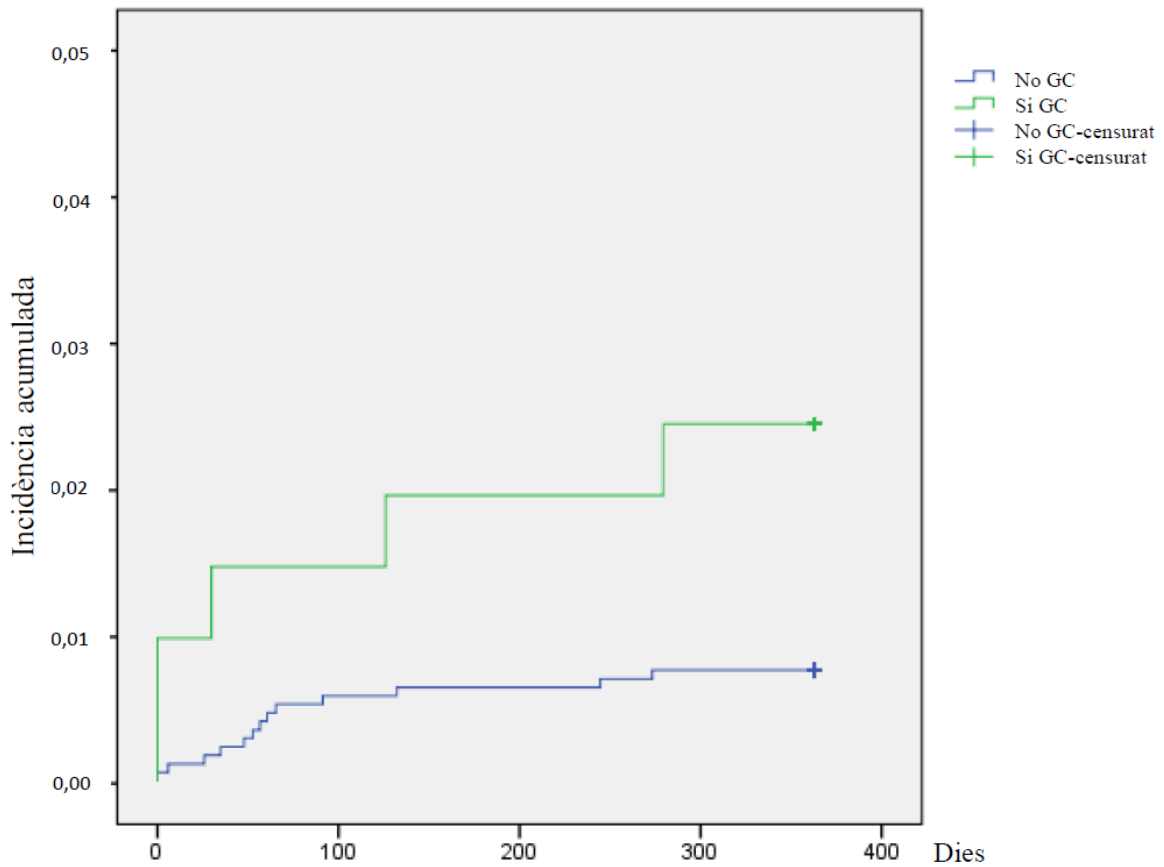
Respecte als tractaments, els fàrmacs VD específics, van ser més utilitzats en la cohort d'ES-CRE que en ES no-CRE, tant en la valoració global (20% vs. 8.9%; $p=0.016$), com segons els grups farmacològics específics: ARE, inhibidors de la Fosfodiesterasa-5 (FDE-5) i anàlegs de la prostaciclina (16% vs. 8.9%; $p=0.038$, 9.1% vs. 2.1%; $p=0.016$, 11% vs. 2.2%; $p=0.003$, respectivament).

En relació a l'ús del tractament antihipertensiu, la comparació entre ES-CRE vs. ES no-CRE també es va fer amb 2 variants, la primera analitzant els casos en que el tractament s'hagués iniciat en qualsevol moment i la segona analitzant només els casos en que el tractament s'hagués iniciat més de 6 mesos abans de la CRE. En el primer cas, tant l'ús global de bloquejadors del SRAA com l'ús específic d'IECA, es van utilitzar més en els casos de ES-CRE de forma estadísticament significativa (37% vs. 22%; $p=0.023$ i 35% vs. 14%; $p<0.001$, respectivament). No

així en el cas dels ARA II (7% vs. 10%; $p=0.795$). Tanmateix, no es van observar diferències estadísticament significatives si s'analitza exclusivament el tractament iniciat més de 6 mesos abans del diagnòstic de la CRE (bloquejadors del SRAA: 18% vs. 32%; $p=0.059$, IECA: 14% vs. 11%; $p=0.627$ i ARA-II: 11% vs. 6%; $p=0.226$, respectivament), Taula 15 i Figura 18.

El 16% dels pacients de la cohort global d'ES van rebre tractament amb GC. Les comparacions dels pacients amb ES-CRE vs. ES no-CRE tractats amb GC es va realitzar amb 3 mètodes diferents: 1) En primer lloc, un anàlisi cru, valorant l'ús de GC en qualsevol moment; 2) en segon lloc, un anàlisi "temporal" segons si el moment d'inici dels GC es va produir en els 6 mesos previs a la CRE (2a) o més enllà dels 6 mesos previs a la CRE (2b); i 3) en tercer lloc, l'anàlisi es va fer segons la "dosi" en qualsevol moment, o sigui si la dosi diària mitjana rebuda de GC era $>15\text{mg}$ de prednisona o equivalent. Els resultats van ser els següents: 1) En la comparació crua, es va observar un nombre significativament major de pacients que havien rebut GC en qualsevol moment entre els que havien desenvolupat ES-CRE respecte els ES no-CRE (50% vs. 15%; $p<0.001$). 2a) En l'anàlisi temporal dels pacients que havien rebut GC dins dels 6 mesos previs a la CRE, es va observar un major nombre de pacients tractats entre els que havien desenvolupat ES-CRE respecte els ES no-CRE (38%, vs. 10%; $p=0.002$), 2b) Quan es va comparar els pacients que havien rebut GC més enllà dels 6 mesos previs a la CRE, es va observar que un menor nombre de pacients tractats amb GC havien desenvolupat ES-CRE respecte els ES no-CRE (62% vs. 90%; $p=0.002$). 3) Per últim, no es van detectar diferències en els pacients tractats amb $>15\text{mg}/\text{dia}$ de prednisona o equivalent del grup d'ES-CRE i ES no-CRE. La dosi diària mitjana de GC abans de la CRE en la cohort ES-CRE i abans del 1r any des del diagnòstic d'ES en la cohort ES no-CRE fou de 17 mg i 9.7 mg, respectivament, sense diferències significatives entre ambdós grups, Taula 15. Per últim, també es va estudiar la incidència de CRE seguint els pacients durant el primer any des del diagnòstic d'ES, comparant entre aquells que van rebre corticoides i els que no. La incidència de CRE va ser significativament més elevada en els pacients que durant el 1^{er} any des del diagnòstic d'ES van rebre GC respecte els que no n'havien rebut, Figura 19.

Figura 19. Corbes Kaplan-Meier d'incidència CRE des del 1r any des del diagnòstic d'ES segons si havien rebut glucocorticoides (GC) o no. El seguiment dels pacients que havien pres GC s'iniciava a l'inici del tractament.



Pacients a risc

Sense GC	1719	1713	1704	1702	1701
Ús de GC	213	204	201	200	200

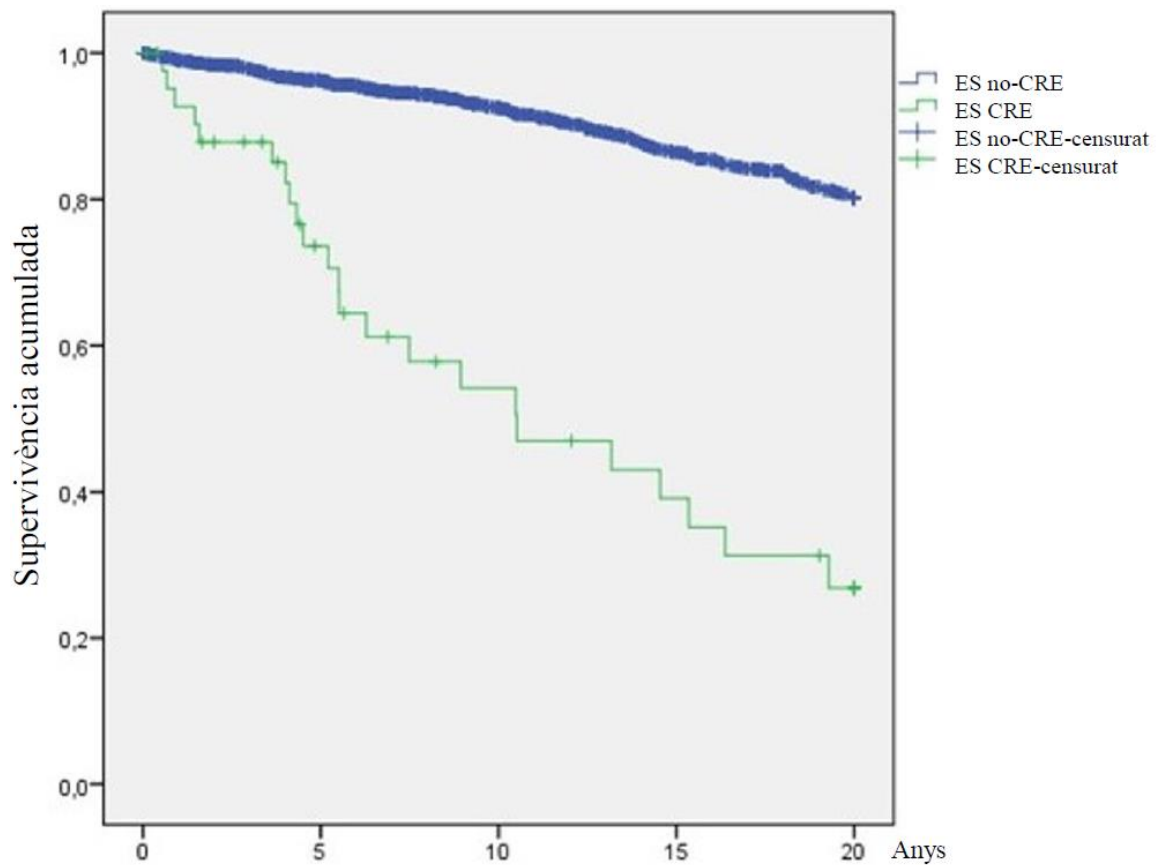
Raó Log-Rank p=0.017

La mortalitat global fou significativament més alta en l'ES-CRE que en l'ES no-CRE (57% vs. 18%; p<0.001), especialment per causes relacionades amb l'ES (84% vs. 49%; p<0.001), com és la mort per CRE (68% vs. 0%, p<0.001) o per arrítmia (8% vs. 0.60%, p=0.026) (Taula 16).

La supervivència als 5, 10, 15 i 20 anys des del debut de l'ES segons la presència o absència de CRE fou: 72.9% vs. 96.2%, p<0.001; 56.5% vs. 92.3%, p<0.001; 42.3% vs. 86.2%, p<0.001; 28% vs. 80%, p<0.001; respectivament. La Figura 20 mostra les corbes de supervivència des del debut d'ES, segons la presència o absència de CRE. Els pacients ES-CRE van presentar

pitjor pronòstic amb major mortalitat global i mortalitat relacionada amb l'ES que els pacients ES no-CRE, raó log-rank $p < 0.001$.

Figura 20. Corbes de Kaplan-Meier sobre la supervivència als 5, 10, 15 i 20 anys des del debut d'ES en la comparació entre la cohort d'ES-CRE i la cohort d'ES no-CRE.



Pacients a risc

ES no-CRE	1932	1626	1236	894	60
ES-CRE	44	39	23	15	10

Raó Log-Rank $p < 0.001$

6.1.4 Factors predictors de la CRE

Les variables independents associades a la cohort ES-CRE van ser: subtipus EScd (OR=14.26; p<0.001), menor temps entre el debut de l'ES i el seu diagnòstic (OR=0.8; p=0.001), major prevalença d'ARA (OR=2.85; p=0.044) i major ús de GC (OR=4.11; p=0.002) i d'anàlegs de la prostaciclina (OR=4.54; p=0.008), Taula 17.

Taula 17. Anàlisi multivariat del grup de pacients amb ES-CRE respecte als ES no-CRE.

Variable	O.R. (95% C.I.)	Valor p
ES cutània difusa	14,26 (3,88-52,38)	<0,001
Temps des del debut ES fins el seu diagnòstic (anys)	0,86 (0,78-0,94)	0,001
Anti-RNA polimerasa III *	2,85 (1,03-7,89)	0,044
Ús de glucocorticoides	4,11 (1,65-10,27)	0,002
Ús d'anàlegs de la prostaciclina	4,54 (1,50-13,76)	0,008

OR (95% I.C.): "Odds ratio", i interval de confiança del 95% de la mitjana (2-bandes); ES: esclerosi sistèmica; * RNA polimerasa III: valors assumits (veure pacients i mètodes).

6.2 Resultats de l'estudi de l'epidemiologia de la CRE al llarg del temps

6.2.1 Incidència i prevalença de la CRE al llarg del temps

La prevalença global de la CRE en la cohort RESCLE a data de 31 de Desembre del 2018 va ser del 2.3% (44/1939). La prevalença en cadascun dels subtipus cutanis fou del 8.1% (32/395) en EScd, 0.95% (11/1156) en EScl i del 0.45% (1/207) en ESse. Per tal de detectar diferències en aquestes prevalences al llarg del temps, es van comparar 2 cohorts temporals: la cohort antiga (ES-CA), incloent els pacients diagnosticats d'ES abans del 31 de Desembre del 2002 i la cohort recent (ES-CR), amb els diagnosticats a partir d'aquella data.

L'anàlisi va observar una reducció significativa de la prevalença global de CRE en el grup ES-CR respecte al ES-CA (1.31% vs. 3.7%; $p=0.001$). Respecte als subtipus cutanis, la prevalença va ser similar en pacients amb EScd (6.9% vs. 9.0%; $p=0.464$) però va disminuir en pacients amb EScl (0.3% vs. 1.8%; $p=0.013$), respectivament. En pacients amb ESse, no es va identificar cap cas en l'ESse-CR i només 1 cas en l'ESse-CA i, dades que es mostren en la Taula 18.

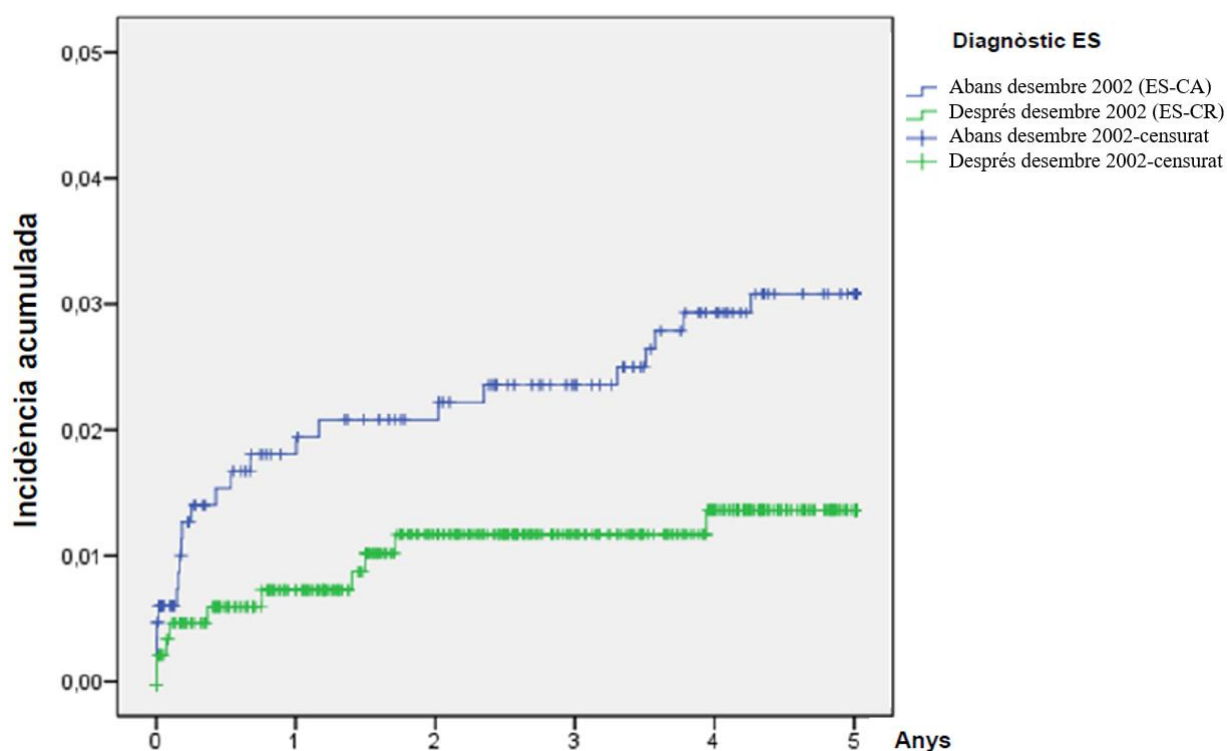
Taula 18. Prevalença global de CRE en les cohorts d'ES global, EScd, EScl, ESse, i comparació entre ambdós 2 períodes de temps (ES-CA i ES-CR).

Cohorts d'ES (n)	Prevalença de CRE % (n)	Prevalença de CRE ES-CR, % (n)	Prevalença de CRE ES-CA, % (n)	Valor P
ES global (1939)	2.3% (44/1939)	1.3% (14/1113)	3.7% (30/801)	0.001
EScd (395)	8.1% (32/395)	6.9% (12/174)	9.0% (20/221)	0.464
EScl (1156)	0.95% (11/1156)	0.3% (2/641)	1.8% (9/503)	0.013
ESse (207)	0.45% (1/207)	0% (0/156)	2.0% (1/51)	0.246

CRE: crisi renal esclerodèrmica; ES: esclerosi sistèmica; EScd: subtipus cutani difusa; EScl: subtipus cutani limitada; ESse: subtipus cutani sine esclerodèrmia; ES-CA: cohort antiga; ES-CR: cohort recent.

La incidència global de CRE va ser de 2.09% (40/1910) al 1^{er} any des del diagnòstic d'ES. Tenint en compte les cohorts temporals, la incidència de CRE a la ES-CR va ser del 1.08% (12/1111) mentre que a la ES-CA va ser del 3.50% (28/799) en el 1^{er} any. Segons les corbes de Kaplan-Meier, la incidència de CRE a la cohort global en els primers 5 anys des del diagnòstic de l'ES, va ser significativament menor en el grup ES-CR respecte el ES-CA (log-rank ratio, p-value 0.031), mostrat en la Figura 21.

Figura 21. Corbes de Kaplan-Meier de la incidència de CRE en les cohorts ES-CR vs. ES-CA, en el seguiment a 5 anys des del diagnòstic d'ES.



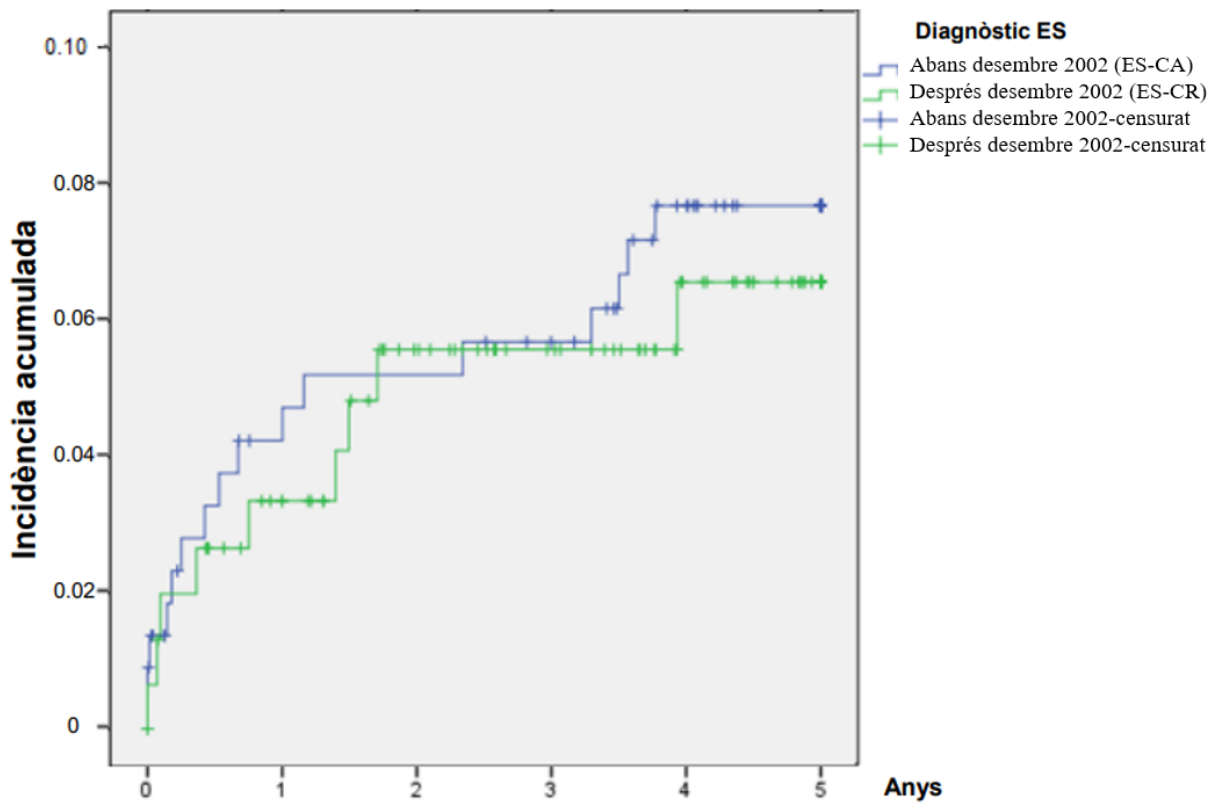
Pacients a risc

ES-CA	802	769	715	700	681	658
ES-CR	826	777	682	602	546	532

Raó Log-Rank p=0.031

Segons els subtipus cutanis, no es van trobar diferències significatives entre les 2 cohorts temporals, ni en el grup de ES_{cd} ni en el d'ES_{cl}, tot i que en aquesta última s'observava una tendència menor a desenvolupar CRE al llarg del temps, com es mostra en les Figures 22 i 23.

Figura 22. Corbes de Kaplan-Meier de la incidència de CRE en les cohorts ES-CR vs. ES-CA, del subgrup d'EScd, en el seguiment a 5 anys des del diagnòstic d'ES.

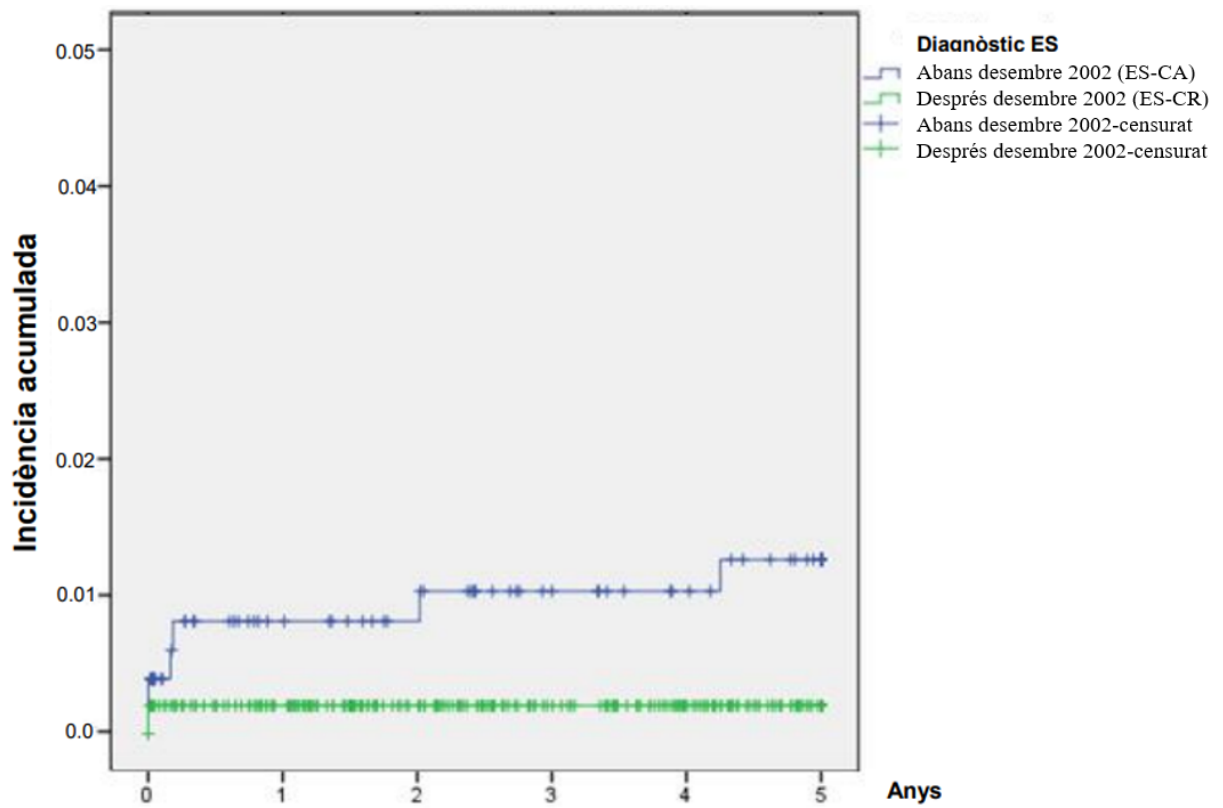


Pacients a risc

ES-CA	221	214	198	194	188	175
ES-CR	154	147	129	115	101	84

Raó Log-Rank p=0.703

Figura 23. Corbes de Kaplan-Meier de la incidència de CRE en les cohorts ES-CR vs. ES-CA, del subgrup d'EScl, en el seguiment a 5 anys des del diagnòstic d'ES.



Pacients a risc

ES-CA	506	484	454	444	433	425
ES-CR	482	454	402	358	322	284

Raó Log-Rank $p=0.080$

6.2.2 Característiques dels pacients amb ES de la cohort recent vs. la cohort antiga (ES-CR vs. ES-CA)

6.2.2.1 Comparació de cohorts temporals (ES-CR vs. ES-CA).

Anàlisi univariat

S'ha realitzat comparació de totes les característiques recollides en el registre RESCLE entre la cohort ES-CA diagnosticada abans del 31 de Desembre del 2002 (n=806, 41.6%), amb la cohort diagnosticada posteriorment, ES-CR (n=1133, 58.4%). Es van detectar diferències significatives en diferents dades demogràfiques i clíniques (Taula 19), i també en dades de les proves complementàries, de pronòstic i de tractament (Taula 20). La mitjana d'edat en el debut de símptomes d'ES i la mitjana d'edat al diagnòstic de la malaltia fou més alta en la cohort ES-CR que en l'ES-CA (48.4±16.6 vs. 43.6±15.4 anys; p<0.001, i 55.0±15.6 vs. 49.1±15.2 anys; p<0.001, respectivament). La mitjana de temps entre el diagnòstic d'ES i la CRE va ser més curt en l'ES-CR que en l'ES-CA (1.16±1.6 vs. 3.36±4.9 anys; p=0.038), encara que quan es comparava la mediana del temps entre diagnòstic d'ES i CRE no s'observaven diferències (0.56 [0.10-1.49] vs. 0.84 [0.16-3.67] anys; p=0.343). Els subtipus cutanis ES_{Scd} (15% vs. 28%, p<0.001) i ES_{ScI} (58% vs. 63%; p=0.016) foren menys freqüents en l'ES-CR que en l'ES-CA, mentre que els subtipus ES_{Sse} (14% vs. 6.4%; p<0.001), ES precoç o inicial (3.3% vs. 1.1%; p=0.002) i pre-ES (9.6% vs. 1.9%; p<0.001) van ser més freqüents en l'ES-CR que en l'ES-CA. L'antecedent d'exposició al tabac va ser més freqüent en l'ES-CR que en l'ES-CA (37% vs. 20%; p<0.001) però no l'antecedent d'HTA (29% vs. 35%; p=0.028).

Clínicament, l'ES-CR es va associar amb una menor prevalença d'esclerosi cutània com a primer símptoma de la malaltia (4.1% vs. 7.2%; p=0.005), i menor freqüència d'UD (31% vs. 49%; p<0.001), telangièctasis (52% vs. 66%; p<0.001), acro-osteòlisi (4.6% vs. 12%; p<0.001), calcinosis (14% vs. 29%; p<0.001), contractures articulars (13% vs. 28%; p<0.001), afectació esofàgica (50% vs. 72%; p<0.001), MPI (37% vs. 49%; p<0.001), HTP (25% vs. 39%; p<0.001), disfunció diastòlica del VE (32% vs. 41%; p=0.005), neuropatia perifèrica (6.1% vs. 13%; p<0.001) i

síndrome seca (24% vs. 37%; $p<0.001$). Com a única excepció es va detectar una major prevalença d'alteració de la conducció cardíaca (27% vs. 20%; $p=0.033$) en l'ES-CR respecte l'ES-CA, (Taula 19). L'ES-CR es va associar amb una menor freqüència de patró esclerodèrmic "lent" en la CP (49% vs. 55%; $p=0.002$). A nivell immunològic, es va detectar associació amb major presència d'Ac anti-Ro (16% vs. 12%; $p=0.037$) i d'Ac anti-cardiolipina IgM (7.2% vs. 3.1%; $p=0.003$), una menor prevalença d'anticoagulant lúpic (4.8% vs. 12%; $p<0.001$).

En quant el tractament per l'ES, la cohort ES-CR es va associar a un major ús de fàrmacs com: els ACa (40% vs. 23%; $p<0.001$), VD específics (14% vs. 2.1%; $p<0.001$), ARE (12% vs. 1.1%; $p<0.001$), els inhibidors FDE-5 (3.4% vs. 0.74%; $p<0.001$), els anàlegs de la prostaciclina (3.4% vs. 1%; $p<0.001$), els bloquejadors del SRAA (16% vs. 5.1%; $p<0.001$), en particular l'ús de IECA (9.4% vs. 3.3%, $p<0.001$) i d'ARAI (7.1% vs. 2.0%, $p<0.001$), els GC (20% vs. 11%; $p<0.001$), els immunosupressors (15% vs. 3.0%; $p<0.001$), o l'ús d'antiinflamatoris no esteroidals (3.3% vs. 1.5%; $p<0.001$) respecte a l'ES-CA.

La mortalitat global fou significativament menor en l'ES-CR que en l'ES-CA (11% vs. 29%; $p<0.001$), especialment per causes relacionades amb l'afectació pulmonar per ES (tant per MPI com per HTP) (1.6% vs. 10%, $p=0.002$). Es va detectar una tendència no significativa a la disminució de mortalitat per CRE (1.6% vs. 6.4%, $p=0.064$). La mortalitat relacionada amb la pròpia CRE va ser del 39% (17 èxits dels 44 pacients amb ES-CRE), amb una millora notable en la ES-CR respecte la ES-CA (2 de 14, 14% vs. 15 de 30, 50%) (Taula 20).

Taula 19. Dades demogràfiques i clíniques dels 1939 pacients amb ES. Comparació entre les cohorts ES-CR vs. ES-CA.

Dades demogràfiques i característiques clíniques, n (%) *	Cohort d'ES 1939 (100%)	ES-CR 1133 (58.4%)	ES-CA 806 (41.6%)	Anàlisi univariats O.R. (95% I.C.)	Valor p
Dades demogràfiques					
Compliment CC 2013 ACR/EULAR (n=1696)	1553 (92%)	845 (86%)	708 (99%)	0.09 (0.05-0.17)	<0.001
Gènere femení	1719(89%)	996 (88%)	723 (90%)	0.84 (0.63-1.11)	0.245
Subtipus ES (n=1934)					
ES cutani limitada	1159 (60%)	652(58%)	507 (63%)	0.80 (0.66-0.96)	0.016
ES cutani difusa	396 (20%)	175 (15%)	221 (28%)	0.48 (0.39-0.60)	<0.001
ES sense esclerodèrmia	209 (11%)	158 (14%)	51 (6.4%)	2.39 (1.2-3.33)	<0.001
ES precoç o inicial	46 (2.4%)	37 (3.3%)	9 (1.1%)	2.98 (1.43-6.22)	0.002
Pre-esclerodèrmia	124 (6.4%)	109 (9.6%)	15 (1.9%)	5.60 (3.24-9.69)	<0.001
Edat al debut d'ES, mitjana±DE, anys (n=1840)	46.3±16.2	48.4±16.6	43.6±14.5		<0.001
Edat al dx d'ES, mitjana±DE, anys	52.5±15.7	55.0±15.6	49.1±15.2		<0.001
T debut – dx d'ES, mitjana±DE, anys (n=1803)	6.5±9.4	6.7±9.7	6.3±8.9		0.277
T seguiment des de dx d'ES, mitjana±DE, anys	8.2±7.8	4.3±3.4	13.6±8.9		0.038
T dx-ES a CRE, mitjana±DE anys (n=42)	2.62±4.2	1.16±1.6	3.36±4.9		0.027
T dx-ES a CRE, mediana (Q1-Q3), anys(n=42)	0.71(0.14-3.5)	0.56(0.10-1.49)	0.84(0.16-3.67)		0.343
Comorbiditats					
Fumador o ex-fumador (n=1647)	506 (31%)	387 (37%)	119 (20%)	2.40 (1.89-3.04)	<0.001
Antecedent HTA>6m abans de CRE (n=1656)	519 (31%)	308 (29%)	211 (35%)	0.78 (0.63-0.97)	0.028
Característiques clíniques					
Primer símptoma d'ES (n=1875)					
Fenomen de Raynaud	1.544 (82%)	907 (82%)	637 (83%)	0.94 (0.74-1.20)	0.667
Tumefacció dels dits	46 (2.5%)	29 (2.6%)	17 (2.2%)	1.19 (0.65-2.18)	0.650
Artràlgia	96 (5.1%)	52 (4.7%)	44 (5.7%)	0.81 (0.54-1.23)	0.339
Esclerosi cutània	100 (5.3%)	45 (4.1%)	55 (7.2%)	0.55 (0.37-0.83)	0.005
Afectació vascular perifèrica					
Fenomen de Raynaud (n=1928)	1.844 (96%)	1,076 (95%)	768 (96%)	0.86 (0.55-1.35)	0.572
Úlceres digitals (n= 1933)	743 (38%)	352 (31%)	391 (49%)	0.48 (0.40-0.57)	<0.001
Telangiectàsis (n=1928)	1.109 (58%)	581 (52%)	528 (66%)	0.55 (0.46-0.67)	<0.001
Acro-osteòlisi (n=1281)	109 (8.5%)	26 (4.6%)	83 (12%)	0.36 (0.23-0.57)	<0.001
Afectació múscul-esquelètica					
Calcinosi (n=1931)	396 (21%)	163 (14%)	233 (29%)	0.41 (0.33-0.52)	<0.001
Artritis (n=1284)	270 (21%)	127 (22%)	143 (20%)	1.14 (0.87-1.49)	0.370
Miositis (n=1287)	171 (13%)	87 (15%)	84 (12%)	1.34 (0.97-1.85)	0.083
Fricció tendinosa (n=1283)	74 (5.8%)	37 (6.5%)	37 (5.2%)	1.27 (0.79-2.03)	0.337
Contractures articulars (n=716)	140 (20%)	52 (13%)	88 (28%)	0.38 (0.26-0.56)	<0.001
Afectació digestiva					
Esofàgica (n=1912)	1,131 (59%)	557 (50%)	574 (72%)	0.40 (0.33-0.48)	<0.001
Gàstrica (n=1313)	250 (19%)	127 (19%)	123 (19%)	1.05 (0.80-1.39)	0.726
Intestinal (n=1310)	145 (11%)	67 (10%)	78 (12%)	0.86 (0.61-1.22)	0.428
Malabsorció (n=1600)	117 (7.3%)	66 (6.8%)	51 (8.1%)	0.83 (0.57-1.21)	0.376
Afectació pulmonar					
MPI (n=1923)	806 (42%)	413 (37%)	393 (49%)	0.61 (0.50-0.73)	<0.001
Hipertensió pulmonar (n=1035)	310 (30%)	170 (25%)	140 (39%)	0.54 (0.41-0.71)	<0.001
HAP (n=212)	152 (72%)	80 (70%)	72 (73%)	0.85 (0.47-1.55)	0.648
Afectació cardíaca					
FEVE <50% (n=1488)	36 (2.4%)	16 (1.8%)	20 (3.5%)	0.50 (0.26-0.97)	0.055
Afectació pericardíaca (n=1739)	163 (9.4%)	79 (8.3%)	84 (11%)	0.75 (0.54-1.04)	0.083
Cardiopatia isquèmica (n=927)	119 (13%)	35 (11%)	84 (14%)	0.72 (0.47-1.09)	0.125
Alteració de la conducció (n=926)	209 (23%)	88 (27%)	121 (20%)	1.42 (1.04-1.94)	0.033
Disfunció diastòlica VE (n=1176)	410 (35%)	259 (32%)	151 (41%)	0.69 (0.54-0.89)	0.005
Altres manifestacions					
Neuropatia perifèrica (n=1601)	139 (8.7%)	63 (6.1%)	76 (13%)	0.43 (0.30-0.60)	<0.001
Síndrome seca (n=1921)	562 (29%)	263 (24%)	299 (37%)	0.52 (0.42-0.63)	<0.001

ACR: American College of Rheumatology; CC: criteris classificatoris; CRE: crisi renal esclerodèrmica; DE: desviació estàndard; dx: diagnòstic; dx-ES: diagnòstic d'ES; ES: esclerosi sistèmica; EULAR: European league against rheumatism; ES-CA: cohort antiga; ES-CR: cohort recent; FEVE: fracció d'ejecció del ventricle esquerra; FR: fenomen de Raynaud; HAP: hipertensió arterial pulmonar; HTA: hipertensió arterial sistèmica, MPI: malaltia pulmonar intersticial; OR (95% CI): "Odds ratio", i interval de confiança del 95% de la mitjana (2-bandes); Q1-Q3: primer quartil i tercer quartil; ; T dx-ES a CRE: Temps entre el diagnòstic d'ES i la CRE; VE: ventricle esquerre *: Totes les dades corresponen als 1939 pacients excepte quan s'ha indicat (n=).

Taula 20. Descripció de dades de proves complementàries, immunologia, pronòstic i tractament dels 1939 pacients amb ES, i comparació entre les cohorts temporals ES-CR vs. ES-CA.

Proves complementàries, immunologia, pronòstic i tractament, n (%)*	Cohort ES 1939 (100%)	ES-CR 1133 (58.4%)	ES-CA 806 (41.6%)	Anàlisi univariats O.R. (95% I.C.)	Valor p
Dades Ecocardiogràfiques					
FEVE %, mitjana±DE (n=1486)	63.3±7.1	63.3±6.8	63.4±7.6		0.831
PAPs (mmHg), mitjana ±DE (n=97)	37.1±17.5	35.2±16.5	40.8±18.6		<0.001
PAPs ≥ 40mmHg (n=972)	286 (29%)	161 (25%)	125 (38%)	0.55 (0.41-0.73)	<0.001
TAPSE (mm), mitjana±DE (n=291)	19.1±6.8	18.7±7.8	19.9±4.5		0.101
Capil·laroscòpia periungueal (n=1543)					
Patrò lent	784 (51%)	482 (49%)	302 (55%)	0.78 (0.64-0.97)	0.022
Patrò actiu	517 (34%)	316 (32%)	201 (36%)	0.82 (0.66-1.02)	0.072
Patrò no-esclerodèrmic	242 (16%)	193 (19%)	49 (8.9%)	2.48 (1.78-3.46)	<0.001
Perfil immunològic					
ANA + (n=1934)	1,798 (93%)	1,058 (94%)	740 (92%)	1.27 (0.90-1.80)	0.206
ANA + sense ATA, ACA, Pm/Scl, ni ARA	176 (9.1%)	103 (9.1%)	73 (9.1%)	1.00 (0.73-1.38)	1.000
ATA + (n=1734)	346 (20%)	188 (19%)	158 (22%)	0.83 (0.65-1.05)	0.128
ACA + (n=1731)	839 (48%)	494 (49%)	345 (47%)	1.09 (0.90-1.32)	0.381
Ac anti-PM-Scl + (n=1038)	78 (7.5%)	53 (8.1%)	25 (6.5%)	1.28 (0.78-2.09)	0.394
ARA** + (n=435)	50 (11%)	37 (12%)	13 (11%)	1.11 (0.57-2.17)	0.867
ARA*** + (n=1387)	50 (3.6%)	37 (4.4%)	13 (2.4%)	1.93 (1.02-3.66)	0.055
Ac anti-Ro + (n=1728)	249 (14%)	159 (16%)	90 (12%)	1.35 (1.02-1.78)	0.037
Ac anti-La + (n=1711)	62 (3.6%)	38 (3.9%)	24 (3.3%)	1.17 (0.69-1.96)	0.602
Ac anti-Sm + (n=1669)	19 (1.1%)	12 (1.3%)	7 (0.97%)	1.30 (0.51-3.32)	0.647
Ac anti-RNP + (n=1696)	94 (5.5%)	50 (5.1%)	44 (6.1%)	0.83 (0.54-1.25)	0.391
Anticoagulant lúpic + (n=747)	51 (6.8%)	26 (4.8%)	25 (12%)	0.37 (0.21-0.65)	<0.001
Dades de tractament					
Ús d'antagonistes del calci	637 (33%)	448 (40%)	189 (23%)	2.14 (1.74-2.61)	<0.001
Ús de VD específics	177 (9.1%)	160 (14%)	17 (2.1%)	7.63 (4.59-12.69)	<0.001
Ús d'antagonista del receptor d'Endotelina I	142 (7.3%)	133 (12%)	9 (1.1%)	11.78 (5.96-23.28)	<0.001
Ús de inhibidors de la Fosfodiesterasa 5	44 (2.3%)	38 (3.4%)	6 (0.74%)	4.63 (1.95-11.00)	<0.001
Ús dels anàlegs de la prostaciclina	46 (2.4%)	38 (3.4%)	8 (0.99%)	3.46 (1.61-7.46)	<0.001
Ús d'inhibidors del SRAA	218 (11%)	177 (16%)	41 (5.1%)	3.46 (2.43-4.92)	<0.001
Ús de IECA	134 (6.9%)	107 (9.4%)	27 (3.3%)	3.01 (1.95-4.64)	<0.001
Ús d'ARA-II	96 (5.0%)	80 (7.1%)	16 (2.0%)	3.75 (2.18-6.47)	<0.001
Ús de GC en qualsevol moment	312 (16%)	223 (20%)	89 (11%)	1.97 (1.52-2.57)	<0.001
Ús de GC <6m abans de CRE (n=292)	36 (12%)	27 (13%)	9 (11%)	1.17 (0.53-2.62)	0.843
Ús de GC >15mg (n=391)	83 (21%)	59 (22%)	24 (19%)	1.24 (0.73-2.10)	0.509
Ús d'immunosupressors	189 (9.7%)	165 (15%)	24 (3.0%)	5.55 (3.58-8.61)	<0.001
Ús d'antiinflamatoris no esteroidals	49 (2.5%)	37 (3.3%)	12 (1.5%)	2.23 (1.16-4.31)	0.018
Dades pronòstiques					
Mortalitat global	357 (18%)	122 (11%)	235 (29%)	0.29 (0.23-0.37)	<0.001
Relacionat amb ES (n=357)	173 (51%)	55 (47%)	118 (54%)	0.76 (0.48-1.19)	0.253
MPI	40 (11%)	8 (6.6%)	32 (14%)	0.45 (0.20-1.00)	0.052
HAP	60 (17%)	25 (20%)	35 (15%)	1.47 (0.83-2.60)	0.183
HTP + MPI	26 (7.3%)	2 (1.6%)	24 (10%)	0.15 (0.03-0.63)	0.002
CRE	17 (4.8%)	2 (1.6%)	15 (6.4%)	0.24 (0.05-1.09)	0.064
Arrítmia	4 (1.1%)	3 (2.5%)	1 (0.43%)	5.90 (0.61-57.32)	0.117
Cardiopatia isquèmica sense FRCV	7 (2.0%)	2 (1.6%)	5 (2.1%)	0.77 (0.15-4.01)	1.000
No relacionat amb ES (n=357)	163 (49%)	62 (53%)	101 (46%)	1.32 (0.84-2.07)	0.253
Ictus	3 (0.84%)	1 (0.82%)	2 (0.85%)	0.96 (0.09-10.73)	1.000
IRC	3 (0.84%)	1 (0.82%)	2 (0.85%)	0.96 (0.09-10.73)	1.000
MPOC	2 (0.56%)	1 (0.82%)	1 (0.43%)	1.93 (0.12-31.19)	1.000
Sèpsia	22 (6.2%)	11 (9.0%)	11 (4.7%)	2.02 (0.85-4.80)	0.111
Embolisme pulmonar	4 (1.1%)	2 (1.6%)	2 (0.85%)	1.94 (0.27-13.96)	0.609
Neoplàsia	39 (11%)	10 (8.2%)	29 (12%)	0.63 (0.30-1.35)	0.285

Ac: anticòs; ACA: Ac anti-centròmer; ANA: Ac antinuclears; ARA: Ac anti-RNA polimerasa III; ARA-II: antagonistes del receptor de l'angiotensina II; ATA: Ac anti-Topoisomerasa; CRE: crisi renal esclerodèrmica; DE: desviació estàndard; ES: esclerosi sistèmica; FEVE: fracció d'ejecció del ventricle esquerre, FRCV: factors de risc cardiovascular; GC: glucocorticoides; HAP: hipertensió arterial pulmonar; HTP: hipertensió pulmonar; IECA: Inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina; IRC: insuficiència renal crònica; mm: mil·límetres; MPI: malaltia pulmonar intersticial; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; OR (95% I.C.): "Odds ratio", i interval de confiança del 95% de la mitjana (2-bandes); PAPs: pressió arterial pulmonar sistòlica estimada; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; TAPSE: excussió sistòlica plana de l'anell tricuspídic; VD: vasodilatadors; VRT: velocitat de regurgitació tricuspídic; *: Totes les dades corresponen als 1939 pacients excepte quan s'ha indicat (n=); ** ARA valors reals; *** ARA valors assumits.

6.2.2.2 Definició de factors independents associats a menor prevalença de CRE en l'ES-CR. Anàlisi multivariat

L'anàlisi de regressió logística va identificar les següents variables independentment associades a la cohort ES-CR i, per tant, a una menor prevalença de CRE (Taula 21): major edat al diagnòstic (OR=1.06; $p<0.001$), major prevalença de subtipus precoços com ES inicial i pre-esclerodèrmia (OR=4.48; $p=0.014$), major exposició al tabac (OR=2.43; $p<0.001$), però es va associar a un menor compliment dels criteris classificatoris de l'ACR/EULAR 2013 (OR=0.24; $p=0.011$) i menor freqüència d'antecedent d'HTA (OR=0.44; $p<0.001$). En relació a les manifestacions clíniques, l'ES-CR s'ha associat independentment a una menor prevalença d'UD (OR=0.57; $p=0.002$), telangièctasis (OR=0.65; $p=0.017$), calcinosis (OR=0.57; $p=0.004$), MPI (OR=0.65; $p=0.016$), neuropatia perifèrica (OR=0.44; $p=0.003$) i síndrome seca (OR=0.64; $p=0.015$). Respecte a la CP, l'ES-CR s'ha associat a una menor detecció de patrons esclerodèrmics, lent i actiu, respecte al patró no-esclerodèrmic (OR=0.34; $p<0.001$, i OR=0.45; $p=0.016$, respectivament). En relació al pronòstic, l'ES-CR s'ha associat a una menor mortalitat global (OR = 0.20; $p<0.001$). En quant al tractament, s'ha detectat una associació a un major ús del següents fàrmacs vasodilatadors, ACa (OR=1.66; $p=0.03$), IECA (OR=2.13; $p=0.028$), ARA-II (OR=2.37; $p=0.035$), VD específics (OR=4.16; $p=0.029$), en particular dels ARE (OR=5.54; $p=0.029$) però també d'immunosupressors (OR=7.25; $p<0.001$).

Taula 21. Anàlisi multivariat dels pacients amb ES-CR vs. ES-CA. En el model de regressió logística només s'han inclòs les variables amb una significació de $p < 0.10$ en l'anàlisi univariat i amb $>75\%$ de dades recollides.

Variables	OR (95% C.I.)	Valor p
Edat al diagnòstic (anys)	1.06 (1.05-1.07)	<0.001
Compliment de criteris de classificació ACR/EULAR 2013	0.24 (0.08-0.72)	0.011
ES inicial i pre-esclerodèrmia	4.48 (1.36-14.72)	0.014
Exposició al tabac	2.43 (1.69-3.57)	<0.001
Hipertensió arterial sistèmica	0.44 (0.30-0.65)	<0.001
Úlceres digitals	0.57 (0.41-0.81)	0.002
Telangièctasis	0.65 (0.46-0.93)	0.017
Calcinosi	0.57 (0.39-0.84)	0.004
Malaltia pulmonar intersticial	0.65 (0.46-0.92)	0.016
Neuropatia perifèrica	0.44 (0.25-0.75)	0.003
Síndrome sec	0.64 (0.45-0.92)	0.015
<i>Capil·laroscòpia</i>		
Patró lent	0.34 (0.18-0.63)	<0.001
Patró actiu	0.45 (0.24-0.86)	0.016
Patró no-esclerodèrmic	1 (referència)	-
Ús d'antagonistes del calci	1.66 (1.19-2.32)	0.003
Ús de vasodilatadors específics	4.16 (1.16-14.98)	0.029
Ús d'antagonistes del receptor de l'endotelina 1	5.54 (1.20-25.69)	0.029
Ús d'inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina	2.13 (1.09-4.16)	0.028
Ús d'antagonistes del receptor de l'angiotensina	2.37 (1.06-5.29)	0.035
Ús d'immunosupressors	7.54 (3.80-14.94)	<0.001
Mortalitat global	0.20 (0.13-0.33)	<0.001

ACR: American College of Rheumatology; ES: esclerosi sistèmica; EULAR: European league against rheumatism; OR (95% I.C.): "Odds ratio", i interval de confiança del 95% de la mitjana (2-bandes).

6.2.3 Característiques dels pacients amb EScd de la cohort recent vs. la cohort antiga (EScd-CR vs. EScd-CA)

S'ha realitzat la comparació entre tots els pacients amb EScd de la cohort RESCLE (n=396) fins el 31 de Desembre del 2018, entre les 2 cohorts temporals, EScd-CR (n=175, 44%) vs. EScd-CA (n=221, 56%), que es mostra en la Taula 22 i Taula 23. La cohort global d'EScd tenia predomini de gènere femení (83%) i una edat mitjana al diagnòstic d'ES de 44.6 ± 15 anys. La mitjana de temps entre el debut i el diagnòstic d'ES fou de 3.6 ± 6.8 anys i el període mitjà de temps entre el diagnòstic d'ES i l'aparició de la CRE fou de 2.8 ± 4.3 anys amb una mediana de temps de 0.92 (0.20-3.55) anys. La mortalitat global dels pacients amb EScd va ser del 32%, i en el 61% dels

casos estava relacionada amb l'ES. Les variables relacionades amb les característiques clíniques, proves complementàries, perfil immunològic, dades sobre el pronòstic així com els tractaments es mostren a la Taula 22 i Taula 23.

6.2.3.1 Comparació de cohorts temporals (EScd-CR vs. EScd-CA). Anàlisi univariat

L'edat mitjana al debut i al diagnòstic de l'ES fou significativament més alta en l'EScd-CR (47.8±15.1 vs. 42.1±14.5; $p<0.001$, i 51.2±14.4 vs. 45.1±15.2; $p<0.001$, respectivament). Es va observar un major prevalença d'antecedent de tabaquisme en l'EScd-CR (43% vs. 22%, $p<0.001$). En quant a les manifestacions clíniques, a l'EScd-CR es va observar una menor prevalença de telangièctasis (56% vs. 68%; $p=0.016$), acro-osteòlisi (5.7% vs. 18%; $p=0.001$), contractures articulars (37% vs. 59%; $p=0.004$), HTP (28% vs. 45%; $p=0.016$), HAP (56% vs. 84%; $p=0.037$), afectació pericardíaca (9% vs. 17%; $p=0.023$) i síndrome sec (24% vs. 33%; $p<0.001$) però una major prevalença de frecs tendinosos (21% vs. 12%; $p=0.027$), (Taula 22).

La cohort EScd-CR es va associar a una major prevalença de patró no-esclerodèrmic (13% vs. 4.7%; $p=0.019$) i de presència d'ANA (98% vs. 89%; $p<0.001$) i a una menor presència d'anticoagulant lúpic (1.2% vs. 19.1%; $p=0.047$) respecte a l'EScd-CA.

Respecte al tractament per a l'ES, en l'EScd-CR es va associar a major ús de fàrmacs: ACa (39% vs. 19%; $p<0.001$), VD específics (17% vs. 4%; $p<0.001$), ARE (15% vs. 3%; $p<0.001$), bloquejadors del SRAA (14% vs. 2.7%; $p<0.001$), IECA (11% vs. 2.7%; $p=0.001$), ARAII (4.6% vs. 0.45%; $p=0.012$), corticoides en qualsevol moment (39% vs. 18%; $p<0.001$) i immunosupressors (40% vs. 5.9%; $p<0.001$) (Taula 23).

La mortalitat global fou significativament més baixa en l'EScd-CR que en l'EScd-CA (17% vs. 43%; $p<0.001$) i estava relacionada amb l'ES en un 41% vs. 67%; $p=0.016$. Les causes no relacionades amb ES van augmentar a la EScd-CR (59% vs. 33%; $p=0.016$) i la que més, la

mortalitat per sèpsia (14% vs. 2.1%; p=0.026). No es van detectar diferències en la mortalitat per CRE.

Taula 22. Descripció de les dades demogràfiques i característiques clíniques de 396 pacients amb EScd, i comparació entre pacients de les cohorts EScd-CR i EScd-CA.

Dades demogràfiques i característiques clíniques, n (%) *	Cohort EScd 396 (100%)	EScd-CR 175 (44.2%)	EScd-CA 221 (55.8%)	Anàlisi univariats O.R. (95% I.C.)	Valor p
Dades demogràfiques					
Compliment CC 2013 ACR/EULAR (n=1696)	393 (99%)	172 (98%)	221 (100%)		0.085
Gènere femení	328 (83%)	147 (84%)	181 (82%)	1.16 (0.68-1.97)	0.595
Edat al debut d'ES, mitjana±DE anys (n=384)	44.6±15.0	47.8±15.1	42.1±14.5		<0.001
Edat al dx d'ES dx, mitjana±DE, anys	47.8±15.2	51.2±14.4	45.1±15.2		<0.001
T debut - dx d'ES, mitjana±DE, anys (n=381)	3.6±6.8	3.7±7.2	3.5±6.5		0.804
T seguiment des de dx d'ES, mitjana±DE, anys	9.4±7.7	5.1±3.3	12.8±8.5		<0.001
T dx-ES a CRE, mitjana±DE, anys (n=32)	2.8±4.3	1.3±1.6	3.7±5.1		0.068
T dx-ES a CRE, mediana (Q1-Q3), anys(n=32)	0.92(0.20-3.55)	0.80(0.17-1.60)	1.08(0.22-3.67)		0.471
Comorbiditats					
Tabac (n=316)					
Fumador o ex-fumador	103 (33%)	68 (43%)	35 (22%)	2.66 (1.63-4.33)	<0.001
Mai fumador	213 (67%)	90 (57%)	123 (78%)	0.38 (0.23-0.61)	<0.001
Antecedent HTA>6m abans de CRE (n=314)	86 (27%)	38 (24%)	48 (31%)	0.78 (0.44-1.19)	0.255
Característiques clíniques					
Primer símptoma d'ES (n=375)					
Fenomen Raynaud	267 (71%)	118 (70%)	149 (72%)	0.92 (0.59-1.44)	0.732
Tumefacció dels dits	14 (3.7%)	8 (4.8%)	6 (2.9%)	1.68 (0.57-4.93)	0.416
Artràlgia	26 (6.9%)	9 (5.4%)	17 (8.2%)	0.63 (0.27-1.46)	0.313
Esclerosi cutània	52 (14%)	23 (14%)	29 (14%)	0.97 (0.54-1.76)	1.000
Afectació vascular perifèrica					
Fenomen de Raynaud	372 (94%)	164 (94%)	208 (94%)	0.93 (0.41-2.13)	1.000
Úlceres digitals	241 (61%)	98 (56%)	143 (65%)	0.69 (0.46-1.04)	0.079
Telangièctasis	248 (63%)	98 (56%)	150 (68%)	0.60 (0.40-0.91)	0.016
Acro-osteòlisi (n=330)	44 (13%)	7 (5.7%)	37 (18%)	0.28 (0.12-0.65)	0.001
Afectació múscul-esquelètic					
Calcinosi (n=395)	109 (28%)	40 (23%)	69 (31%)	0.66 (0.42-1.03)	0.071
Artritis (n=332)	94 (28%)	39 (32%)	55 (26%)	1.30 (0.80-2.12)	0.314
Miositis (n=334)	76 (23%)	33 (26%)	43 (21%)	1.39 (0.82-2.33)	0.227
Fricció tendinosa (n=331)	51 (15%)	26 (21%)	25 (12%)	1.99 (1.09-3.64)	0.027
Contractures articulars (n=175)	84 (48%)	33 (37%)	51 (59%)	0.40 (0.22-0.74)	0.004
Afectació digestiva					
Esofàgica i/o gàstrica (n=318)	288 (91%)	108 (90%)	180 (91%)	0.90 (0.42-1.94)	0.844
Intestinal i/o malabsorció (n=314)	50 (16%)	16 (14%)	34 (17%)	0.76 (0.40-1.45)	0.430
Afectació pulmonar					
MPI (n=395)	283 (72%)	121 (69%)	162 (74%)	0.80 (0.52-1.24)	0.369
Hipertensió pulmonar (n=196)	70 (36%)	31 (28%)	39 (45%)	0.47 (0.26-0.86)	0.016
HAP (n=52)	36 (69%)	15 (56%)	21 (84%)	0.24 (0.06-0.88)	0.037
Afectació cardíaca					
FEVE <50% (n=301)	8 (2.7%)	3 (2.0%)	5 (3.3%)	0.60 (0.14-2.54)	0.723
Afectació pericardíaca (n=380)	51 (13%)	14 (8.8%)	37 (17%)	0.47 (0.25-0.91)	0.023
Cardiopatia isquèmica (n=255)	27 (11%)	6 (8.2%)	21 (12%)	0.69 (0.27-1.78)	0.507
Alteració de la conducció (n=254)	54 (21%)	20 (27%)	34 (19%)	1.63 (0.86-3.08)	0.132
Disfunció diastòlica VE (n=204)	61 (30%)	34 (28%)	27 (33%)	0.79 (0.43-1.44)	0.441
Altres manifestacions					
Neuropatia perifèrica (n=280)	36 (13%)	19 (13%)	17 (13%)	0.95 (0.47-1.91)	1.000
Síndrome seca (n=393)	116 (30%)	42 (24%)	74 (33%)	0.64 (0.41-1.00)	<0.001

ACR: American College of Rheumatology; CC: criteris classificatoris; CRE: crisi renal esclerodèrmica; DE: desviació estàndard; dx: diagnòstic; EScd: esclerosi sistèmica cutània difusa; EULAR: European league against rheumatism; EScd-CA: cohort antiga d'EScd; EScd-CR: cohort recent d'EScd; FEVE: fracció d'ejecció del ventricle esquerre; FR: fenomen de Raynaud; HAP: hipertensió arterial pulmonar; HTA: hipertensió arterial sistèmica; MPI: malaltia pulmonar intersticial; OR (95% CI): "Odds ratio", i interval de confiança del 95% de la mitjana (2-bandes); Q1-Q3: primer quartil i tercer quartil; ; T dx-ES a CRE: Temps entre el diagnòstic d'ES i la CRE; VE: ventricle esquerre
*: Totes les dades corresponen als 396 pacients excepte quan s'ha indicat (n=).

Taula 23. Descripció de les dades de proves complementàries, immunologia, pronòstic i tractament de 396 pacients amb EScd, i comparació entre els catalogats de EScd-CR i EScd-CA

Proves complementàries, immunologia, pronòstic i tractament, n (%) *	Cohort EScd 396 (100%)	EScd-CR 175 (44.2%)	EScd-CA 221 (55.8%)	Anàlisi univariats O.R. (95% I.C.)	Valor p
Dades Ecocardiogràfiques					
FEVE %, mitjana±DE (n=301)	63.1±7.3	63.0±6.7	63.1±7.8		0.925
PAPs (mmHg), mitjana±DE (n=177)	38.0±15.7	35.6±13.5	41.3±18.0		0.017
PAPs ≥ 40mmHg (n=177)	57 (32%)	27 (26%)	30 (41%)	0.50 (0.27-0.95)	0.049
TRV (m/s), mitjana±DE (n=93)	2.4±0.9	2.2±0.9	2.6±0.9		0.032
TAPSE (mm), mitjana±DE (n=61)	19.6±4.1	18.9±6.2	20.0±2.1		0.436
Capil·laroscòpia periungueal (n=267)					
Patró lent	107 (40%)	57 (41%)	50 (39%)	1.11 (0.68-1.82)	0.709
Patró actiu	136 (51%)	63 (46%)	73 (57%)	0.64 (0.40-1.04)	0.087
Patró no-esclerodèrmic	24 (9.0%)	18 (13%)	6 (4.7%)	3.08 (1.18-8.01)	0.019
Perfil immunològic					
ANA +	368 (93%)	171 (98%)	197 (89%)	5.21 (1.77-15.31)	<0.001
ANA +, sense ATA, ACA, Pm/Scl ni ARA	45 (11%)	16 (9.1%)	29 (13%)	0.67 (0.35-1.27)	0.265
ATA + (n=371)	198 (53%)	85 (50%)	113 (56%)	0.78 (0.52-1.17)	0.251
ACA + (n=347)	30 (8.6%)	13 (8.3%)	17 (8.9%)	0.93 (0.44-1.98)	1.000
Ac anti-PM-Scl + (n=235)	20 (8.5%)	10 (9.3%)	10 (7.9%)	1.19 (0.48-2.99)	0.816
ARA** + (n=87)	24 (28%)	15 (28%)	9 (26%)	1.10 (0.42-2.89)	1.000
ARA*** + (n=283)	24 (8.5%)	15 (11%)	9 (6.1%)	1.90 (0.80-4.50)	0.199
Ac anti-Ro + (n=371)	54 (15%)	250 (15%)	29 (14%)	1.08 (0.60-1.92)	0.883
Ac anti-La + (n=370)	13 (3.5%)	7 (4.2%)	6 (2.9%)	1.47 (0.48-4.46)	0.575
Ac anti-Sm + (n=364)	3 (0.82%)	3 (1.9%)	0 (0%)		0.084
Ac anti-RNP + (n=370)	17 (4.6%)	6 (3.7%)	11 (5.3%)	0.68 (0.25-1.88)	0.618
Anticoagulant lúpic + (n=128)	5 (3.9%)	1 (1.2%)	4 (19.1%)	0.12 (0.01-1.11)	0.047
Dades de tractament					
Ús d'antagonistes del calci	111 (28%)	69 (39%)	42 (19%)	2.77 (1.76-4.36)	<0.001
Ús de VD específics	38 (9.6%)	30 (17%)	8 (3.6%)	5.51 (2.46-12.36)	<0.001
Ús d'antagonista de receptor d'Endotelina 1	33 (8.3%)	27 (15%)	6 (2.7%)	6.54 (2.63-16.22)	<0.001
Ús d'inhibidors de la Fosfodiesterasa 5	5 (1.3%)	3 (1.7%)	2 (0.90%)	1.91 (0.32-11.56)	0.659
Ús dels anàlegs de la prostaciclina	13 (3.3%)	8 (4.6%)	5 (2.3%)	2.07 (0.66-6.44)	0.259
Ús d'inhibidors del SRAA	30 (7.6%)	24 (14%)	6 (2.7%)	5.70 (2.27-14.27)	<0.001
Ús de IECA	25 (6.3%)	19 (11%)	6 (2.7%)	4.36 (1.70-11.18)	0.001
Ús de ARA-II	9 (2.3%)	8 (4.6%)	1 (0.45%)	10.54 (1.31-85.08)	0.012
Ús de GC en qualsevol moment	108 (27%)	68 (39%)	40 (18%)	2.88 (1.82-4.55)	<0.001
Ús de GC <6m abans de CRE (n=103)	16 (16%)	11 (17%)	5 (13%)	1.41 (0.45-4.42)	0.780
Ús de GC >15mg (n=137)	30 (22%)	20 (24%)	10 (19%)	1.34 (0.57-3.15)	0.532
Ús d'Immunosupressors	83 (21%)	170 (40%)	13 (5.9%)	10.67 (5.64-20.16)	<0.001
Ús d'antiinflamatoris no esteroidals	4 (1.0%)	3 (1.17%)	1 (0.45%)	3.84 (0.40-37.21)	0.326
Dades pronòstiques					
Mortalitat global	125 (32%)	29 (17%)	96 (43%)	0.26 (0.16-0.42)	<0.001
Relacionat amb ES (n=125)	70 (61%)	12 (41%)	58 (67%)	0.34 (0.14-0.81)	0.016
MPI	22 (18%)	2 (6.9%)	20 (21%)	0.28 (0.06-1.28)	0.100
HAP	12 (9.6%)	2 (6.9%)	10 (10%)	0.64 (0.13-3.09)	0.731
HTP + MPI	15 (12%)	1 (3.4%)	14 (15%)	0.21 (0.03-1.66)	0.189
CRE	12 (9.6%)	2 (3.6%)	10 (10%)	0.64 (0.13-3.09)	0.731
Arrítmia	3 (2.4%)	2 (6.9%)	1 (1.0%)	7.04 (0.61-80.59)	0.134
Cardiopatia isquèmica sense FRCV	1 (0.80%)	0 (0%)	1 (1.0%)		1.000
No relacionat amb ES (n=125)	45 (39%)	17 (59%)	28 (33%)	2.94 (1.23-6.97)	0.016
Ictus	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
IRC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
MPOC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
Sèpsia	6 (4.8%)	4 (14%)	2 (2.1%)	7.52 (1.30-43.44)	0.026
Embolisme pulmonar	1 (0.80%)	0 (0%)	1 (1.0%)		1.000
Altres	23 (18%)	8 (28%)	15 (16%)	2.06 (0.77-5.50)	0.173
Neoplàsia	13 (10%)	4 (14%)	9 (9.4%)	1.55 (0.44-5.45)	0.497

Ac: anticossos; ACA: Ac anti-centròmer; ANA: Ac antinuclears; ARA: Ac anti-RNA polimerasa III; ARA-II: antagonistes del receptor de l'angiotensina II; ATA: Ac anti-Topoisomerasa; cm/s: centímetres per segon; CRE: crisi renal esclerodèrmica; DE: desviació estàndard; ; EScd: esclerosi sistèmica cutània difusa; EScd-CA: cohort antiga d'EScd; EScd-CR: cohort recent d'EScd; FEVE: fracció d'ejecció del ventricle esquerre, FRCV: factors de risc cardiovascular; GC: glucocorticoides; HAP: hipertensió arterial pulmonar; HTP: hipertensió pulmonar; IECA: inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina; IRC: insuficiència renal crònica; mm: mil·límetres; MPI: malaltia pulmonar intersticial; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; OR (95% I.C.): "Odds ratio", i interval de confiança del 95% de la mitjana (2-bandes); PAPs: pressió arterial pulmonar sistòlica estimada; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; TAPSE: excussió sistòlica plana de l'anell tricuspídic; VD: vasodilatadors; VRT: velocitat de regurgitació tricuspídica; *: Totes les dades corresponen als 396 pacients excepte quan s'ha indicat (n=); ** ARA valors reals; *** ARA valors assumits.

6.2.3.2 Definició dels factors independents associats a una menor prevalença de CRE en l'EScd-CR. Anàlisi multivariat

L'anàlisi de regressió logística va identificar les següents variables associades independentment a la cohort EScd-CR: major edat al diagnòstic (OR=1.05; $p<0.001$), major prevalença d'antecedent de tabaquisme (OR=3.23; $p<0.001$), presència d'ANA (OR=9.23; $p=0.011$) i, també, a un major ús de VD específics (OR=5.88; $p<0.001$) i immunosupressors (OR=10.76; $p<0.001$) (Taula 24).

Taula 24. Anàlisi multivariat dels pacients amb EScd-CR respecte EScd-CA. En el model de regressió logística només s'han inclòs les variables amb una significació de $p<0.10$ en l'anàlisi univariat i amb $>75\%$ de dades recollides.

Variables	OR (95% I.C.)	Valor p
Edat al diagnòstic (anys)	1.05 (1.03-1.07)	<0.001
Tabaquisme	3.23 (1.79-5.85)	<0.001
Anticòsos anti-nuclears (ANA+)	9.23 (1.67-50.93)	0.011
Ús de vasodilatadors específics	5.88 (2.11-16.42)	<0.001
Ús d'immunosupressors	10.76 (5.06-22.87)	<0.001

OR (95% I.C.): "Odds ratio", i interval de confiança del 95% de la mitjana (2-bandes).

6.2.4 Característiques dels pacients amb EScl de la cohort recent vs. la cohort antiga (EScl-CR vs. EScl-CA)

S'ha realitzat la comparació entre tots els pacients amb EScl de la cohort RESCLE (n=1159) entre les 2 cohorts temporals, EScl-CR (n=652, 56%) vs. EScl-CA (n=507, 44%). La cohort global d'EScl tenia predomini del gènere femení (90%), una edat mitjana al diagnòstic d'ES de 54.8 ± 15.0 anys. El període mitjà de temps entre debut i diagnòstic d'ES va ser de 7.5 ± 10 anys. La mitjana de temps entre el diagnòstic d'ES i l'aparició de la CRE de 2.22 ± 4.4 anys, i la mediana de 0.17 (0-3.13) anys. La mortalitat global va ser del 17%, de les quals el 45% dels casos estava relacionada amb l'ES. Les variables relacionades amb les característiques clíniques, proves

complementàries, perfil immunològic, dades sobre pronòstic així com els tractaments es mostren a la Taula 25 i Taula 26.

6.2.4.1 Comparació de les cohortes temporals (EScl-CR vs. EScl-CA). Anàlisi univariat

El gènere femení fou menys freqüent en la cohort EScl-CR que en l'EScl-CA (88% vs. 93%; $p=0.008$). L'edat mitjana al debut i al diagnòstic de l'ES fou significativament més alta en l'EScl-CR (44.3 ± 15.2 vs. 50.1 ± 16.4 anys; $p<0.001$ i 51.1 ± 14.5 vs. 57.7 ± 14.8 anys; $p<0.001$, respectivament) i també va tenir una major prevalença de tabaquisme que l'EScl-CA (35% vs. 19%; $p<0.001$). En quant a les manifestacions clíniques, en la cohort EScl-CR es va detectar una menor prevalença d'UD (33% vs. 45%; $p<0.001$), telangièctasis (59% vs. 69%; $p=0.001$), acroosteòlisi (5.2% vs. 10%; $p=0.011$), calcinosi (17% vs. 31%, $p<0.001$), contractures articulars (8.1% vs. 19%; $p=0.001$), HTP (27% vs. 37%; $p=0.012$), disfunció diastòlica del VE (35% vs. 43%; $p=0.045$), neuropatia perifèrica (5.5% vs. 14%; $p<0.001$) i síndrome seca (26% vs. 41%; $p<0.001$). Per altra banda, s'ha detectat una major prevalença de miositis (13% vs. 8%; $p=0.022$) (Taula 25).

La cohort EScl-CR mostrava una menor proporció de patró esclerodèrmic lent a la CP (51% vs. 61%; $p=0.003$) i una major proporció de patró no-esclerodèrmic (15% vs. 7.5%; $p<0.001$). En quant al perfil immunològic, en l'EScl-CR hi havia una major presència d'ATA (13% vs. 8.1%; $p=0.012$), i d'Ac anti-cardiolipina IgM (7.3% vs. 3.2%; $p=0.029$), però una menor prevalença d'anticoagulant lúpic (5.8% vs. 12%; $p=0.05$) respecte a la cohort EScl-CA.

Respecte al tractament, es va detectar major associació d'ús dels següents fàrmacs a la cohort EScl-CR respecte a la cohort EScl-CA: ACa (42% vs. 26%; $p<0.001$), VD específics (15% vs. 1.4%; $p<0.001$), ARE (12% vs. 0.4%; $p<0.001$), inhibidors de la FDE-5 (3.7% vs. 0.59%; $p<0.001$), anàlegs de la prostaciclina (3.4% vs. 0.39%; $p<0.001$), bloquejadors del SRAA en global (17% vs. 6.1%; $p<0.001$), IECA (10% vs. 3.6%; $p<0.001$), ARAII (8% vs. 2.6%; $p<0.001$), GC en qualsevol moment (18% vs. 8.5%; $p<0.001$) i immunosupressors (12% vs. 1.8%; $p<0.001$).

La mortalitat global va ser significativament menor en l'EScl-CR que en l'EScl-CA (10% vs. 25%; $p < 0.001$). No es va detectar cap mort per CRE en l'EScl-CR i no es va evidenciar cap diferència significativa respecte l'EScl-CA (0% vs. 3.9%, $p = 0.166$) (Taula 26).

Taula 25. Descripció de les dades demogràfiques i característiques clíniques dels 1159 pacients amb EScl i comparació entre les cohorts EScl-CR vs. EScl-CA.

Dades demogràfiques i característiques clíniques, n (%) *	Cohort EScl 1159 (100%)	EScl-CR 652 (56.3%)	EScl-CA 507 (43.7%)	Anàlisi univariats O.R. (95% I.C.)	Valor p
Dades demogràfiques					
Compliment criteris 2013 ACR/EULAR	1066 (98%)	605 (97%)	461 (99%)	0.37 (0.13-0.99)	0.053
Gènere femení	1041 (90%)	572 (88%)	469 (93%)	0.58 (0.39-0.87)	0.008
Edat al debut d'ES, mitjana±DE, anys (n=1105)	47.5±16.1	50.1±16.4	44.3±15.2		<0.001
Edat al dx d'ES, mitjana±DE, anys	54.8±15.0	57.7±14.8	51.1±14.5		<0.001
T debut – dx d'ES, mitjana±DE, anys (n=1081)	7.5±0.0	7.7±10.4	7.3±9.5		0.592
T seguiment des de dx d'ES, mitjana±DE, anys	8.8±8.1	4.5±3.6	14.3±9.0		<0.001
T dx-ES a CRE, mitjana±DE anys (n=9)	2.22±4.4	0.07±0.09	2.84±4.9		0.467
T dx-ES a CRE, mediana(Q1-Q3), anys (n=9)	0.17 (0-3.13)	0.07 (0-0.13)	0.19 (0-4.25)		0.186
Comorbiditats					
Fumador o ex-fumador (n=979)	282 (29%)	208 (35%)	76 (19%)	2.23 (1.64-3.02)	<0.001
Antecedent HTA >6 abans de CRE (n=987)	349 (35%)	203 (34%)	146 (38%)	0.86 (0.66-1.12)	0.276
Característiques clíniques					
Primer símptoma d'ES (n=1129)					
Fenomen de Raynaud	954 (84%)	533 (83%)	421 (86%)	0.81 (0.58-1.12)	0.213
Tumefacció dels dits	29 (2.6%)	19 (3.0%)	10 (2.0%)	1.47 (0.68-3.18)	0.351
Artràlgia	60 (5.3%)	36 (5.6%)	24 (4.9%)	1.16 (0.68-1.96)	0.688
Esclerosi cutània	44 (3.9%)	20 (3.1%)	24 (4.9%)	0.63 (0.34-1.15)	0.162
Afectació vascular perifèrica					
Fenomen de Raynaud (n=1152)	1109 (96%)	623 (96%)	486 (97%)	0.76 (0.40-1.43)	0.436
Úlceres digitals (n=1155)	444 (38%)	215 (33%)	229 (45%)	0.60 (0.47-0.76)	<0.001
Telangièctasi (n=1154)	733 (64%)	385 (59%)	348 (69%)	0.67 (0.52-0.85)	0.001
Acro-osteòlisi (n=769)	62 (8.1%)	17 (5.2%)	45 (10%)	0.48 (0.27-0.85)	0.011
Afectació múscul-esquelètica					
Calcinosi (n=1155)	267 (23%)	110 (17%)	157 (31%)	0.45 (0.34-0.60)	<0.001
Artritis (n=770)	155 (20%)	74 (22%)	81 (18%)	1.27 (0.89-1.81)	0.204
Miositis (n=771)	79 (10%)	44 (13%)	35 (8.0%)	1.76 (1.10-2.82)	0.022
Fricció tendinosa (n=770)	21 (2.7%)	9 (2.7%)	12 (2.7%)	1.00 (0.41-2.39)	1.000
Contractures articulars (n=422)	55 (13%)	18 (8.1%)	37 (19%)	0.38 (0.21-0.70)	0.001
Afectació digestiva					
Esofàgica i/o gàstrica (n=820)	722 (88%)	354 (89%)	368 (87%)	1.13 (0.74-1.73)	0.591
Intestinal i/o malabsorció (n=819)	125 (15%)	68 (17%)	57 (14%)	1.31 (0.89-1.92)	0.175
Afectació pulmonar					
MPI (n=1148)	439 (38%)	234 (36%)	205 (41%)	0.83 (0.65-1.05)	0.126
Hipertensió pulmonar (n=658)	205 (31%)	113 (27%)	92 (37%)	0.64 (0.46-0.89)	0.012
HAP (n=136)	99 (73%)	50 (72%)	49 (73%)	0.97 (0.45-2.06)	1.000
Afectació cardíaca					
FEVE <50% (n=910)	22 (2.4%)	10 (1.9%)	12 (3.2%)	0.58 (0.25-21.36)	0.273
Afectació pericardíaca (n=1047)	96 (9.2%)	53 (9.5%)	43 (8.8%)	1.09 (0.71-1.66)	0.748
Cardiopatia isquèmica (n=573)	80 (14%)	22 (10%)	58 (16%)	0.61 (0.36-1.03)	0.080
Alteració de la conducció (n=573)	135 (24%)	55 (26%)	80 (22%)	1.26 (0.85-1.86)	0.263
Disfunció diastòlica VE (n=727)	273 (38%)	164 (35%)	109 (43%)	0.72 (0.53-0.98)	0.045
Altres manifestacions					
Neuropatia perifèrica (n=965)	84 (8.7%)	32 (5.5%)	52 (14%)	0.37 (0.28-0.58)	<0.001
Síndrome seca (n=1149)	374 (33%)	169 (26%)	205 (41%)	0.52 (0.40-0.66)	<0.001

ACR: American College of Rheumatology; CRE: crisi renal esclerodèrmica; DE: desviació estàndard; dx: diagnòstic; EScl: esclerosi sistèmica cutània limitada; EULAR: European league against rheumatism; EScl-CA: cohort antiga d'EScl; EScl-CR: cohort recent d'EScl; FEVE: fracció d'ejecció del ventricle esquerre; FR: fenomen de Raynaud; HAP: hipertensió arterial pulmonar; HTA: hipertensió arterial sistèmica; MPI: malaltia pulmonar intersticial; OR (95% CI): "Odds ratio", i interval de confiança del 95% de la mitjana (2-bandes); Q1-Q3: primer quartil i tercer quartil; T dx-ES a CRE: Temps entre el diagnòstic d'ES i la CRE; VE: ventricle esquerre *: Totes les dades corresponen als 1159 pacients excepte quan s'ha indicat (n=).

Taula 26. Descripció de dades de proves complementàries, perfil immunològic, pronòstic i tractament de 1159 pacients amb EScl i comparació de les cohorts EScl-CR vs. EScl-CA.

Proves complementàries, immunologia, pronòstic i tractament, n (%) *	Cohort EScl 1159 (100%)	EScl-CR 652 (56.3%)	EScl-CA 507 (43.7%)	Anàlisi univariats O.R. (95% I.C.)	Valor p
Dades Ecocardiogràfiques					
FEVE %, mitjana±DE (n=910)	63.4±7.1	63.3±6.9	63.5±7.5		0.645
PAPs (mmHg), mitjana±DE (n=619)	37.5±17.9	35.7±17.2	40.7±18.7		<0.001
PAPs ≥ 40mmHg (n=619)	194 (31%)	107 (27%)	87 (38%)	0.61 (0.43-0.86)	0.007
TAPSE (mm), mitjana±DE (n=183)	19.6±7.2	19.2±8.1	19.9±5.0		0.515
Capil·laroscòpia periungueal (n=939)					
Patrò lent	512 (55%)	293 (51%)	219 (61%)	0.67 (0.51-0.87)	0.003
Patrò actiu	313 (33%)	198 (34%)	115 (32%)	1.12 (0.84-1.48)	0.477
Patrò no-esclerodèrmic	114 (12%)	87 (15%)	27 (7.5%)	2.19 (1.39-3.45)	<0.001
Perfil immunològic					
ANA +	1079 (93%)	608 (94%)	471 (93%)	1.05 (0.65-1.67)	0.905
ANA +, sense ATA, ACA, Pm/Scl, ni ARA	98 (8.5%)	62 (9.5%)	36 (7.1%)	1.38 (0.90-2.11)	0.166
ATA + (n=1023)	111 (11%)	74 (13%)	37 (8.1%)	1.70 (1.12-2.58)	0.012
ACA + (n=1040)	627 (60%)	335 (58%)	292 (63%)	0.83 (0.64-1.06)	0.143
Ac anti-PM-Scl + (n=598)	40 (6.7%)	27 (7.3%)	13 (5.8%)	1.28 (0.65-2.54)	0.505
ARA** + (n=231)	15 (6.5%)	12 (7.5%)	3(4.2%)	1.88 (0.51-6.87)	0.402
ARA*** + (n=829)	15 (1.8%)	12 (2.5%)	3 (0.85%)	3.03 (0.85-10.83)	0.111
Ac anti-Ro + (n=1022)	145 (14%)	90 (16%)	55 (12%)	1.39 (0.97-1.99)	0.087
Ac anti-La + (n=1008)	30 (3.0%)	16 (2.9%)	14 (3.1%)	0.92 (0.45-1.91)	0.854
Ac anti-Sm + (n=983)	10 (1.0%)	6 (1.1%)	4 (0.90%)	1.24 (0.35-4.43)	1.000
Ac anti-RNP + (n=995)	60 (6.0%)	32 (5.8%)	28 (6.3%)	0.91 (0.54-1.53)	0.789
Anticoagulant lúpic + (n=432)	33 (7.6%)	17 (5.8%)	16 (12%)	0.46 (0.23-0.95)	0.050
Ac anti-cardiolipina IgG + (n=705)	49 (7.0%)	23 (5.4%)	26 (9.3%)	0.56 (0.31-1.00)	0.051
Ac anti-cardiolipina IgM + (n=705)	40 (5.7%)	31 (7.3%)	9 (3.2%)	2.37 (1.11-5.06)	0.029
Dades de tractament					
Ús d'antagonistes del calci	403 (35%)	273 (42%)	130 (26%)	2.09 (1.62-2.69)	<0.001
Ús de VD específics	104 (9.0%)	97 (15%)	7 (1.4%)	12.48 (5.74-27.14)	<0.001
Ús d'antagonista del receptor d'Endotelina I	83 (7.2%)	81 (12%)	2 (0.39%)	35.82 (8.76-142.4)	<0.001
Ús d'inhibidors de la Fosfodiesterasa 5	27 (2.3%)	24 (3.7%)	3 (0.59%)	6.42 (1.92-21.44)	<0.001
Ús dels anàlegs de la prostaciclina	24 (2.1%)	22 (3.4%)	2 (0.39%)	8.82 (2.06-37.67)	<0.001
Ús d'inhibidors del SRAA	145 (13%)	114 (17%)	31 (6.1%)	3.25 (2.15-4.93)	<0.001
Ús de IECA	86 (7.4%)	68 (10%)	18 (3.6%)	3.16 (1.86-5.39)	<0.001
Ús d'ARA-II	65 (5.9%)	52 (8.0%)	13 (2.6%)	3.29 (1.77-6.12)	<0.001
Ús de GC en qualsevol moment	162 (14%)	119 (18%)	43 (8.5%)	2.41 (1.66-3.49)	<0.001
Ús de GC <6 m abans de CRE (n=152)	16 (11%)	14 (12%)	2 (5.3%)	2.52 (0.55-11.64)	0.360
Ús de GC >15 mg (n=204)	40 (20%)	31 (22%)	9 (14%)	1.74 (0.77-3.91)	0.190
Ús d'Immunosuppressors	86 (7.4%)	77 (12%)	9 (1.8%)	7.41 (3.68-14.93)	<0.001
Ús d'antiinflamatoris no esteroïdals	32 (2.8%)	23 (3.5%)	9 (1.8%)	2.02 (0.93-4.41)	0.074
Dades pronòstiques					
Mortalitat global (n=197)	197 (17%)	68 (10%)	129 (25%)	0.34 (0.25-0.47)	<0.001
Relacionat amb ES	85 (45%)	30 (47%)	55 (45%)	1.09 (0.60-2.00)	0.877
MPI	15 (7.6%)	3 (4.4%)	12 (9.3%)	0.45 (0.12-1.65)	0.269
HAP	42 (21%)	17 (25%)	25 (19%)	1.39 (0.69-2.80)	0.366
HTP + MPI	8 (4.1%)	0 (0.0%)	8 (6.2%)		0.053
CRE	5 (2.5%)	0 (0.0%)	5 (3.9%)		0.166
Arrítmia	1 (0.51%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)		0.345
Cardiopatia isquèmica sense FRCV	4 (2.0%)	2 (2.9%)	2 (1.6%)	1.92 (0.27-13.97)	0.610
No relacionat amb ES	102 (55%)	34 (53%)	68 (55%)	0.92 (0.50-1.68)	0.877
Ictus	3 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.6%)	0.95 (0.08-10.64)	1.000
IRC	2 (1.0%)	1 (1.5%)	1 (0.78%)	1.91 (0.12-31.03)	1.000
MPOC	2 (1.0%)	1 (1.5%)	1 (0.78%)	1.91 (0.12-31.03)	1.000
Sèpsia	12 (6.1%)	5 (7.4%)	7 (5.4%)	1.38 (0.42-4.53)	0.755
Embolisme pulmonar	3 (1.5%)	2 (2.9%)	1 (0.78%)	3.88 (0.35-43.57)	0.274
Neoplàsia	23 (12%)	5 (7.4%)	18 (14%)	0.49 (0.17-1.38)	0.243

Ac: anticossos; ACA: Ac anti-centròmer; ANA: Ac antinuclears; ARA: Ac anti-RNA polimerasa III; ARA-II: antagonistes del receptor de l'angiotensina II; ATA: Ac anti-Topoisomerasa; CRE: crisi renal esclerodèrmica; DE: desviació estàndard; EScl: esclerosi sistèmica cutània limitada; EScl-CA: cohort antiga; EScl-CR: cohort recent; FEVE: fracció d'ejecció del ventricle esquerre; FRCV: factors de risc cardiovascular; GC: glucocorticoides; HAP: hipertensió arterial pulmonar; HTP: hipertensió pulmonar; insuficiència renal crònica; mm: mil·límetres; MPI: malaltia pulmonar intersticial; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; OR (95% I.C.): "Odds ratio", i interval de confiança del 95% de la mitjana (2-bandes); PAPs: pressió arterial pulmonar sistòlica estimada; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; TAPSE: excussió sistòlica plana de l'anell tricuspídi; VD: vasodilatadors; VRT: velocitat de regurgitació tricuspídica; *: Totes les dades corresponen als 1159 pacients excepte quan s'ha indicat (n=);** ARA valors reals; *** ARA valors assumits.

6.2.4.2 Definició dels factors independents associats a una menor prevalença de CRE en l'EScl-CR. Anàlisi multivariat

L'anàlisi de regressió logística va identificar que la cohort EScl-CR s'associava independentment a tenir una major edat al diagnòstic (OR=1.04; $p<0.001$) i una major prevalença d'antecedent de tabaquisme (OR=2.76; $p<0.001$) però, en canvi, s'associava a tenir menys freqüentment UD (OR=0.48; $p<0.001$), telangièctasis (OR=0.54; $p=0.002$), calcinosi (OR=0.64; $p=0.031$), neuropatia perifèrica (OR=0.34; $p<0.001$) i síndrome seca (OR=0.58; $p=0.003$). Respecte a la capil·laroscòpia, l'EScl-CR s'ha associat a una menor detecció de patró lent (OR=0.54; $p<0.001$). En quant al tractament, s'ha detectat una associació a un major ús dels ACa (OR=1.87; $p<0.001$), ARE (OR=58.5; $p<0.001$), bloquejadors del SRAA (OR=1.93; $p=0.026$) i immunosupressors (OR=6.6; $p<0.001$) (Taula 27 i Taula 28).

Taula 27. Anàlisi multivariat dels pacients amb EScl-CR respecte EScl-CA. En el model de regressió logística només s'ha inclòs les variables amb una significació estadística <0.10 en l'anàlisi univariat i amb $>75\%$ de dades recollides.

Variables	O.R. (95% I.C.)	Valor p
Edat al diagnòstic (anys)	1.04 (1.03-1.05)	<0,001
Exposició al tabac	2.76 (1.83-4.15)	<0,001
Úlceres digitals	0.48 (0.33-0.69)	<0,001
Telangièctasis	0.54 (0.37-0.80)	0.002
Calcinosi	0.64 (0.42-0.96)	0.031
Neuropatia perifèrica	0.34 (0.19-0.62)	<0,001
Síndrome seca	0.58 (0.40-0.83)	0.003
Patró lent a la capil·laroscòpia periungueal	0.54 (0.38-0.77)	<0,001
Ús dels antagonistes del calci	1.87 (1.30-2.70)	<0,001
Ús dels antagonistes dels receptors de l'endotelina 1	58.5 (7.73-443)	<0,001
Ús dels inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina	1.93 (1.08-3.45)	0.026
Ús de immunosupressors	6.59 (2.64-16.48)	<0,001

OR (95% I.C.): "Odds ratio", i interval de confiança del 95% de la mitjana (2-bandes).

Taula 28. Resum dels factors independentment associats a la CR en l'anàlisi multivariat de la cohort d'ES global (ES-CR), ES cutània limitada (EScl-CR) i ES cutània difusa (EScd-CR). En els models de regressió logística només s'ha inclòs les variables amb una significació estadística $p < 0.10$ en l'anàlisi univariat i amb $> 75\%$ de les dades recollides.

Variables	ES-CR OR (95% IC)	EScl-CR OR (95% IC)	EScd-CR OR (95% IC)
Edat al diagnòstic (anys)	1.06 (1.05-1.07)	1.04 (1.03-1.05)	1.05 (1.03-1.07)
Compliment criteris classificació ACR/EULAR 2013	0.24 (0.08-0.72)	-	-
ES inicial i pre-esclerodèrmia	4.48 (1.36-14.72)	-	-
Exposició al tabac	2.08 (1.70-3.57)	2.76 (1.83-4.15)	3.23 (1.79-5.85)
Hipertensió arterial	0.44 (0.30-0.65)	-	-
Úlceres digitals	0.57 (0.41-0.81)	0.48 (0.33-0.69)	-
Telangièctasis	0.65 (0.46-0.93)	0.54 (0.37-0.80)	-
Calcinosi	0.57 (0.39-0.84)	0.64 (0.42-0.96)	-
Malaltia pulmonar intersticial	0.65 (0.46-0.92)	-	-
Neuropatia perifèrica	0.44 (0.25-0.75)	0.34 (0.19-0.62)	-
Síndrome sec	0.64 (0.45-0.92)	0.58 (0.40-0.83)	-
Anticossos anti-nuclears (ANA+)	-	-	9.23 (1.67-50.93)
Patró lent a la capil·laroscòpia *	0.34 (0.18-0.63)	0.54 (0.38-0.77)	-
Patró actiu a la capil·laroscòpia *	0.45 (0.24-0.86)	-	-
Ús d'antagonistes del calci	1.66 (1.19-2.32)	1.87 (1.30-2.70)	-
Ús de vasodilatadors específics	4.16 (1.16-14.98)	-	5.88 (2.11-16.42)
Ús d'antagonistes del receptor de l'endotelina 1	5.54 (1.20-26.69)	58.5 (7.73-443)	-
Ús de bloquejadors del SRAA	-	1.93 (1.08-3.45)	-
Ús de IECA	2.13 (1.08-4.12)	-	-
Ús d'ARA-II	2.35 (1.05-5.23)	-	-
Ús d'immunosupressors	7.03 (3.58-13.78)	6.59 (2.64-16.48)	10.76(5.06-22.87)
Mortalitat global	0.20 (0.13-0.33)	-	-

ACR: American College of Rheumatology; ARA-II: antagonistes de receptor de l'angiotensina II; CR: cohort recent; ES: esclerosi sistèmica; EScd: ES cutània difusa; EScl: ES cutània limitada; EULAR: European league against rheumatism; IECA: inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina; OR (95% I.C.): "Odds ratio", i interval de confiança del 95% de la mitjana (2-bandes); SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona.. * respecte el patró no-esclerodèrmic.

7.DISCUSSIÓ

7. Discussió

En referència a l'estudi de la CRE de la cohort RESCLE, el present estudi aporta informació important sobre les característiques dels pacients que han desenvolupat una CRE, doncs es tracta de la sèrie més àmplia publicada en el nostre país. S'ha detectat una prevalença de CRE baixa. També, és el primer estudi del nostre entorn en identificar els factors predictors de presentar una CRE, com són pertànyer al subtipus ES_{cd}, un temps entre debut i diagnòstic d'ES més curt, presència d'ARA i l'exposició prèvia a GC o anàlegs de la prostaciclina. A més, determinats factors que s'han considerat predictors de CRE en altres estudis, com l'antecedent de HTA i el ús d'IECA, deixen de ser predictors si es té en compte un període de temps previ a l'aparició de la manifestació o a l'exposició al fàrmac donat que poden formar part de l'inici de la pròpia CRE.

En l'anàlisi transversal, només 44 (2.3%) dels 1939 pacients amb ES van desenvolupar una CRE, evidenciant que aquesta complicació vascular renal de risc vital és francament rara en el nostre entorn. En aquest sentit, aquesta prevalença és semblant a la descrita en les sèries Europees publicades recentment. Així, mentre els autors d'una sèrie alemanya van notificar un 2.4% de prevalença global de la CRE (76), en la sèrie de l'European Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR) van identificar una prevalença encara més baixa, del 1.8% (77). La nostra cohort de CRE va tenir major prevalença de gènere masculí que en els pacients amb ES no-CRE (25% vs. 11%), en la línia d'altres publicacions, tot i que el rang d'aquesta complicació en homes oscil·la entre el 7.7% i el 50% (70,77,122). A destacar que, en un 13.6% (n=6) dels nostres casos, el diagnòstic d'ES va coincidir amb el debut de CRE, fet que ja ha sigut evidenciat per altres autors, que han descrit aquesta coincidència en un 11-26% dels casos (54,59,74,119,121,122). Globalment, aquestes dades posen sobre avís que la CRE sol ocórrer en un estadi molt precoç de l'ES (54,77,137).

És ben conegut que el subtipus ES_{cd} sol implicar una major afectació multiorgànica en el curs de l'ES que els altres subtipus cutanis i, de la mateixa manera, la CRE s'associa majoritàriament al subtipus ES_{cd} (70,83,109). En la present cohort d'ES-CRE, també s'ha detectat

una major associació a d'altres afectacions orgàniques, com ara la múscul-esquelètica, intestinal, cardíaca i pulmonar.

Malgrat s'ha aconseguit progressos importants en el maneig de la CRE (55,133), en el present estudi els pacients amb ES-CRE segueixen tenint una morbiditat significativa, amb requeriment de diàlisi en el 30% dels casos i una mortalitat global del 34% i 48% al 1^{er} i 5^e any de seguiment, respectivament. Un 92% dels pacients que van necessitar el tractament substitutiu renal, aquest va ser permanent. Altres autors han descrit una variabilitat molt àmplia en el requeriment de diàlisi, que oscil·la entre el 25% i el 85%, de pacients i era permanent en el 65-93% de casos (55-57,59,72,73,75,83,117,119,121,122,134,135,138,169,173). La mortalitat en el 1^{er} any del grup de pacients que van requerir diàlisi va ser del 61.5%, i superava significativament la mortalitat dels pacients que no la van necessitar, del 22.6%. Per tant, els resultats confirmen que la CRE és una complicació orgànica poc freqüent, però de pronòstic molt greu, i encara esdevé l'afectació orgànica més letal de l'ES (201). En un estudi recent del registre RESCLE, on s'ha desenvolupat un model predictiu de mortalitat als 15 anys en el moment del diagnòstic, anomenat RESCLESCORE, Rubio-Rivas i cols. van identificar que la variable pronòstica d'afectació visceral amb major influència en la mortalitat i de més pes en la puntuació de l'escala va ser la CRE (211). Aquestes dades són semblants a la d'altres estudis dels darrers 15 anys, on es descriuen xifres de mortalitat en el 1^{er} any entre el 18% i el 36%, i en el 5^e any entre el 31% i 65% (59,73,83,117,119,122,134,173). Cal dir que totes aquestes sèries es van publicar quan els IECA ja s'utilitzaven, el pronòstic vital que descrivien era similar al de l'estudi observacional de referència de Steen i cols. (55), i el pronòstic renal va ser pitjor de l'esperat. Així, en l'estudi de Steen i cols., la supervivència al 1^{er} any va passar del 15% al 76% en els pacients tractats amb IECA, tot i que 24 (44%) dels 55 pacients amb CRE que havien sigut tractats amb IECA van morir precoçment o van requerir diàlisi permanent.

La comparació entre els subgrups ES-CRE vs. ES no-CRE va posar en evidència que hi havia un major ús de VD específics (ARE, inhibidors FDE-5 i anàlegs de la prostaciclina) associat

al grup de pacients que havien desenvolupat CRE. Aquesta troballa s'ha relacionat amb una major prevalença de vasculopatia perifèrica greu observada en els pacients amb ES-CRE.

Fins l'actualitat, s'han descrit els següents factors predisponents de CRE: antecedent d'HTA, alt índex d'enduriment cutani segons el mRSS, insuficiència cardíaca, embassament pericardíac, frecs tendinosos, presència d'ATA o d'ARA, proteïnúria i ús d'IECA o de GC. No obstant, cal que es tingui una consideració especial amb alguns d'aquests factors, com son l'antecedent d'HTA, la insuficiència cardíaca, la proteïnúria o l'ús d'IECA, ja que poden ser tant un factor de risc de CRE com ser part del propi espectre clínic de la CRE. Per aquest motiu, l'abordatge estadístic dels factors comentats s'ha de fer de manera curosa, donat l'alt risc de biaix que existeix. Així, en la història natural de la CRE, no es coneix amb certesa en quin precís moment la HTA deixa de ser factor predictor de la CRE per ser un símptoma d'aquesta complicació. Alguns estudis i opinió d'experts ja han advertit que s'hauria de tenir en compte aquest aspecte en els estudis (43,118). En aquest treball s'ha avaluat aquest possible biaix i es considera un punt fort de l'estudi. S'ha investigat la relació entre l'antecedent d'HTA i l'exposició al tractament amb els bloquejadors del SRAA amb la CRE, amb dos abordatges diferents. En el primer abordatge, es van definir els diferents factors sense tenir en compte el temps d'aparició de la manifestació clínica i/o l'exposició al fàrmac. En el segon abordatge, es va tenir en compte si els factors estaven presents per un període de temps major o menor de 6 mesos previs al diagnòstic de CRE en els casos i, en els controls, si hi eren presents en els primers 6 mesos del diagnòstic de l'ES. La detecció d'HTA va ser significativament més freqüent en el grup ES-CRE que en el ES no-CRE en el primer anàlisi (56% vs. 32%, $p=0.002$), però aquesta associació va desaparèixer quan la comparació es va realitzar amb la correcció temporal (18% vs. 32%, 0.059). De manera similar, tant l'ús global dels bloquejadors del SRAA, com l'ús d'IECA en particular, es van trobar associats a la CRE en el primer anàlisi. Altre cop, aquesta associació va desaparèixer quan l'anàlisi es va fer amb la correcció temporal dels 6 mesos previs a la CRE. Per tant, quan es té en compte el moment en que apareix la HTA i l'inici del tractament amb bloquejadors del SRAA, aquests factors perden el seu poder predictiu i es pot considerar que formen part de l'espectre clínic de la CRE. En

aquest sentit, tot i que hi ha múltiples estudis de factors predictors de CRE que conclouen que l'antecedent d'HTA o el tractament amb IECA i bloquejadors del SRAA estan associats a un risc molt alt d'aparició de CRE, han tingut poc en compte els terminis temporals d'exposició a aquests factors. Gordon i cols., van descriure que l'ús d'IECA estava independentment associat a un major risc de CRE, però només si coincidia amb la presència de proteïnúria. Tanmateix, van justificar aquesta associació com un marcador passiu de factors de risc ja coneguts, com la proteïnúria, o bé per la pròpia evolució de la nefropatia i no com un factor de risc real de CRE. En aquest estudi, es va registrar l'ús d'IECA i d'altres fàrmacs en el període de temps entre el diagnòstic d'ES i de CRE, però no es va especificar el temps entre l'inici d'aquests tractaments i el diagnòstic de CRE (118). En un altre estudi relacionat, Gordon i cols. descriuen l'antecedent d'HTA com un factor de risc independent de CRE. En aquest treball, es va definir HTA bé quan el pacient tenia prescrit algun fàrmac antihipertensiu, o bé quan s'havia registrat la lectura en 2 ocasions o més de PAS \geq 140 mm Hg o de PAD \geq 90 mm Hg, però tampoc es va especificar el període de temps entre l'inici del tractament antihipertensiu o la detecció d'HTA i el diagnòstic de CRE (74). També, en una sèrie alemanya recent, Moinzadeh i cols., varen observar que l'antecedent d'HTA estava associat a una major probabilitat de CRE. En aquest estudi, la HTA es va definir com un increment de la PA $>$ 140/90 en repòs, o bé pacients amb PA correcte en tractament amb fàrmacs antihipertensius de forma "repetida", que per una banda és una definició ambigua, i per l'altra pot incloure casos en que s'ha iniciat el tractament d'un episodi de CRE que no s'ha diagnosticat (76). Per últim, Bütikofer i cols., en un estudi de la sèrie de CRE del grup EUSTAR, van concloure que la HTA i l'inici dels IECA eren factors de risc independents de CRE (77). Els autors no feien referència al temps previ d'exposició als IECA ni de la HTA, però és molt interessant observar que les corbes d'incidència acumulada de CRE es separaven en els primers 6 mesos de seguiment, tant en els pacients amb HTA com en els que iniciaven tractament amb IECA i eren significativament superiors respecte dels que no tenen aquests factors, de manera que, tant la HTA com l'ús de fàrmacs s'iniciaven en els 6 mesos abans del diagnòstic de CRE. Recentment, s'ha publicat una revisió sistemàtica i metaanàlisi que inclou alguns dels articles esmentats i es descriu un augment d'incidència de CRE i un pitjor pronòstic entre els pacients que han rebut IECA abans de la CRE

(159). Probablement, alguns dels estudis no han monitoritzat el temps d'exposició previ a la HTA o a l'ús d'IECA, no han evitat el biaix de la pròpia nefropatia en curs, fet que pot justificar aquestes associacions. És més, la pitjor evolució de la CRE en els pacients que havien rebut IECA es pot relacionar amb un retard en el diagnòstic d'aquesta complicació vascular renal. Tenint en compte les dades comentades, en la pràctica clínica cal estar segur de que l'antecedent d'HTA i el d'exposició a IECA estiguin presents en més d'1 o 2 visites mèdiques anteriors a la CRE per poder assumir el rol d'exposició a aquests factors i que no son, realment, el primer símptoma d'una CRE. O bé, determinar si la presència d'HTA o el tractament amb IECA ja hi eren, com a mínim, 6 mesos abans de l'inici de la CRE. En cas contrari, el risc de biaix és alt, tal com mostren els resultats del treball actual. És per tant, fonamental, que davant l'aparició d'HTA en un pacient amb ES es descarti l'inici d'un episodi de CRE, sobretot en aquells que presentin factors de risc.

En el present estudi, s'han identificat cinc factors independents pel desenvolupament de la CRE: major prevalença del subtipus d'EScd, major prevalença d'ARA, major ús de tractament amb GC i amb anàlegs de la prostaciclina i menor temps entre el debut de símptomes i el diagnòstic de l'ES. Els tres primers factors s'han descrit en nombroses ocasions. El subtipus EScd és un dels factors identificats en aquest estudi i, en general, és el factor predictiu més acceptat a la literatura ja que s'ha descrit com factor de risc independent en la gran majoria d'investigacions. És més, totes les sèries de CRE publicades en els darrers 10 anys, tret d'una (74), han observat un clar predomini d'EScd, per sobre dels altres subtipus (65,67,69,72,73,75-79,83,121,134,135,173). En segon lloc, s'ha identificat que la presència d'ARA és un factor independentment associat a CRE, en congruència amb altres sèries prèviament publicades, pel que també es considera un factor de risc robust de CRE (65,71,74,76,114,115). Cal tenir en compte, que la presència d'ARA també s'ha associat a una major prevalença del subtipus EScd amb esclerosi cutània més important i major afectació musculo-esquelètica, factors que evidencien un fenotipus de malaltia amb afectació orgànica greu (27). Aquests pacients, sovint requereixen tractament amb GC, factor que també s'ha associat al desenvolupament de CRE. No obstant, la prevalença d'ARA en el nostre entorn és relativament baixa (11% a Espanya i entre el 6-12% al Sud d'Europa), comparat amb altres regions

com Nord-Amèrica, Nord-Europa i Oceania, on la prevalença d'ARA oscil·la entre el 18% i el 25% (115). Aquest fet pot justificar, en part, la prevalença relativament baixa de CRE observada en el present estudi. I cal recordar que la primera descripció i associació dels ARA amb l'ES i amb la CRE va ser relativament recent, fa menys de 30 anys (212). És per aquest motiu que en alguns estudis basats en registres de pacients amb ES de llarga durada, com és el present estudi (amb seguiment de fins a 40 anys), hi ha impactat la manca de disponibilitat de tests per determinar els ARA, que en alguns centres no ha estat assequible fins fa pocs anys. I en tercer lloc, el tractament amb GC també s'ha associat a la CRE però, en el nostre estudi, aquesta associació només es va detectar quan l'exposició al fàrmac era molt recent (<6 mesos previs al diagnòstic de la CRE) tot i que no es va associar a una dosi alta (>15 mg/dia), a diferència d'altres estudis (72,110). Crida l'atenció que, quan es tenia en compte una exposició als GC més enllà del 6 mesos de la CRE, aquesta temporalitat es comportava com un factor independent protector. En aquest sentit, Steen i cols. tampoc havien detectat un increment del risc de CRE quan l'exposició a corticoides havia estat més enllà dels 6 mesos previs a la CRE (94). Per tal d'abordar de forma completa el risc de CRE per exposició a GC també s'ha analitzat el risc de desenvolupament de CRE entre els que havien rebut tractament amb GC i els que no, durant el primer any d'evolució de la malaltia després del diagnòstic d'ES. Es va detectar una associació a major incidència de CRE entre els tractats amb GC. La incidència de CRE és clarament superior en el grup de pacients tractats amb GC i la diferència es manifestava des de l'inici del seguiment. No obstant, no es pot descartar que l'associació entre l'ús de GC i el desenvolupament de CRE pugui ser degut a un factor de confusió relacionat amb la prescripció de GC per altres afectacions orgàniques concomitants en pacients que, sovint, presenten EScd. De fet, en una investigació de DeMarco i cols., en que s'analitzava el rol potencial de factors de risc per una futura CRE, van observar una associació a l'ús de GC, inclús en dosi baixa, però aquesta associació només era evident en un determinat context clínic, com tenir una esclerosi cutània important, amb mRSS ≥ 20 i/o contractures articulars (111).

En el present estudi, es van observar dues associacions més. En primer lloc, un temps més curt des del debut de símptomes fins al diagnòstic de l'ES, dada que suggereix que la CRE sol ser

una complicació precoç en el curs de la malaltia, en concordança amb la primera descripció d'aquest fet per Steen i cols., fa prop de 4 dècades (54), i amb un anàlisi multivariat molt recent de Xu i cols., en que els autors van elaborar un model predictiu de CRE, on un dels factors que incloïen en el model era una evolució de l'ES menor de 2 anys (110). En moltes altres sèries de CRE també s'ha observat que el període de temps entre el debut i el diagnòstic de l'ES sovint és curt en els pacients que desenvolupen CRE, amb una mitjana de temps de 0.6 a 1.5 anys (59,70,111,117,119,134). De fet, la CRE pot coincidir amb el debut i diagnòstic de l'ES, com ha succeït en el 13% de pacients de la present cohort. I per últim, les dades d'aquest estudi també suggereixen que el tractament amb anàlegs de la prostaciclina s'associa independentment a la CRE. Aquest factor no havia estat publicat prèviament i, molt probablement, s'hagi de considerar un biaix d'aquest estudi per diferents motius. En primer lloc, els anàlegs de la prostaciclina són potents VD amb contrastada demostració de la seva utilitat en altres complicacions vasculars de l'ES com son les UD o la HAP (28,213–215). De fet, en un estudi descriptiu en el qual es va fer seguiment de 115 pacients amb ES en tractament regular amb iloprost endovenós durant un mínim de 3 anys, Caramaschi i cols. no van observar cap cas de CRE durant el seguiment, suggerint que malgrat les limitacions d'un estudi observacional, que aquest tractament podia limitar tant la incidència com la progressió de les complicacions vasculars viscerals de l'ES (165). Així doncs, l'acció biològica d'aquest fàrmac difícilment pot justificar l'aparició d'una CRE. Malgrat els anàlegs de la prostaciclina s'han utilitzat més en la cohort d'ES-CRE que en la cohort ES no-CRE (11% vs. 2.2%), el nombre total de pacients en el que s'ha utilitzat és baix (5 vs. 41), i amb molta probabilitat està traduint un grup de pacients amb vasculopatia greu. Així, en l'anàlisi univariat, s'ha detectat un major nombre de pacients amb UD i HTP en la cohort de ES-CRE respecte la ES no-CRE. Aquestes observacions suggereixen, per tant, que l'associació d'ús d'anàlegs de prostaciclina amb la CRE en el present estudi pugui tractar-se, en realitat, d'un marcador passiu d'altres factors de risc coneguts de CRE com la HAP o la isquèmia digital (72,76). Per aquests motius s'ha de posar en dubte que l'ús dels anàlegs de la prostaciclina sigui un factors de risc real de CRE.

Entre les forteses d'aquest estudi es pot destacar que el registre Espanyol d'esclerodèrnia, RESCLE, es tracta d'una cohort amb un nombre important de pacients de la mateixa localització geogràfica, amb un període de seguiment molt llarg, a pesar de ser una malaltia minoritària. També, els estudis de cohorts permeten la identificació de factors predictors d'una manifestació concreta, com en aquest cas la CRE. A més, algunes variables sensibles s'han tractat amb la intenció d'evitar biaixos i factors de confusió. No obstant, els estudis de cohorts també solen tenir limitacions, com l'absència d'algunes dades o la pèrdua de seguiment de pacients. La determinació d'ARA no es va realitzar en un nombre important de pacients i es va assumir que estaven absents si existia positivitat per algun altre anticòs específic d'ES, fet que pot comportar una petita proporció de falsos negatius, probablement menor del 1.5%. Aquest estudi tampoc ha permès diferenciar entre els pacients que van desenvolupar una CRE HTA i CRE NTA. Per altra banda, donat que encara no es disposa d'una definició estandarditzada i acceptada de CRE, és difícil poder fer comparacions entre les diferents series.

En resum, l'actual estudi representa la sèrie més àmplia de CRE al nostre país i que analitza les característiques d'aquests pacients. A més, també és el primer estudi que ha investigat els factors predictors de CRE en una cohort espanyola. Aquest treball posa de relleu que la prevalença de CRE és molt baixa, en congruència amb les dades publicades per autors Europeus en els darrers anys. No obstant, malgrat la baixa prevalença en el nostre entorn, la CRE continua representat una complicació orgànica amb una alta morbimortalitat. S'han identificat cinc factors associats al desenvolupament d'aquesta complicació vascular renal en la present cohort, que són: el subtipus EScd, menor temps entre el debut i el diagnòstic de l'ES, presència d'ARA i l'ús de GC i d'anàlegs de la prostaciclina. Tots ells són congruents amb els factors predictors prèviament identificats en la literatura mèdica excepte l'ús d'anàlegs de la prostaciclina, que és possible que sigui un factor de confusió de l'actual treball en relació a un possible biaix per vasculopatia greu. Per últim, a destacar que l'estudi actual ha posat de relleu que poden existir biaixos quan es valoren els factors predictors de CRE, com s'ha evidenciat amb l'antecedent d'HTA i l'ús de IECA, en els que cal tenir en compte un temps d'exposició mínim abans de la CRE per considerar-lo realment un

factor predictor. Aquest fet pot permetre discriminar millor que aquests antecedents no siguin un símptoma, o el tractament d'aquest, atribuïbles a una CRE inicial. En aquest sentit, aquest biaix pot haver afectat els resultats d'alguns estudis previs sobre factors predictors de CRE, que no hagin tingut en compte un període de temps mínim d'exposició.

En referència a l'estudi de l'epidemiologia de la CRE al llarg del temps, la prevalença global de CRE que s'ha observat a la cohort global d'ES ha estat del 2.3%. Aquesta dada és similar a la descrita en sèries recents de CRE publicades a Europa que oscil·la entre 1.7% i 2.4% (76,77). Les dades de l'estudi suggereixen un descens en la prevalença i la incidència de CRE al llarg del temps que, en aquest estudi, s'ha avaluat en 2 períodes de temps. En el període anterior al 31 de desembre del 2002 (CA) es va estimar una prevalença global de CRE de 3.7% i una incidència del 3.5% al 1^{er} any, i en el període des de l'1 de gener del 2003 fins al 31 de desembre del 2018 (CR) del 1.3% i del 1.08% al 1^{er} any, respectivament. Cal destacar que la prevalença observada a la ES-CR és la més baixa mai publicada. Per detectar les causes que han motivat el descens de la prevalença de CRE, es va realitzar un anàlisi comparatiu de les característiques de les 2 cohorts temporals. Els factors independents que s'han associat amb una prevalença més baixa de CRE en l'ES-CR són els següents: major nombre de pacients amb ES inicial i pre-ES, major edat al diagnòstic d'ES, major exposició al tabac així com un major ús de tractaments com: ACa, VD específics, ARE, bloquejadors del SRAA, IECA, ARA-II i immunosupressors i a un menor compliment de criteris ACR/EULAR 2013, menor prevalença d'antecedent d'HTA i d'afectació visceral, com úlceres digitals, telangièctasis, calcinosi, MPI, neuropatia perifèrica o síndrome sec, menor detecció de patró lent i actiu a la capil·laroscòpia respecte al patró no esclerodèrmic i a una menor mortalitat global. Cal comentar que es va detectar un increment de formes precoces d'ES (ES inicial i pre-ES) i del subtipus ESse al llarg del temps en el registre RESCLE, fet que pot provocar un biaix en els canvis epidemiològics detectats de diferents complicacions orgàniques de l'ES com la CRE, que s'associen especialment al subtipus ESsd i, menys sovint, a l'EScl. Així doncs, amb l'objectiu d'eliminar el possible biaix per increment de les formes precoces d'ES en la cohort recent, es va analitzar també la prevalença i incidència de CRE en els pacients amb ESsd i

EScl d'ambdós cohorts temporals. L'anàlisi va mostrar que la prevalença era significativament menor en els pacients amb EScl-CR però no en els pacients amb EScl-CA. En canvi, no es van detectar diferències significatives respecte a la incidència entre CR i CA, ni en pacients amb EScl ni en EScl-CA. Però sí que es va observar una tendència al descens de la incidència en l'EScl, que podria estar en relació al major ús de fàrmacs, com els VD específics, tal com suggereixen Pestaña i cols. (166). Els resultats del present estudi es contraposen als metaanàlisis de Turk i Pope (82) i Hughes i cols. (84), que van concloure que no hi havia variacions epidemiològiques de la CRE al llarg del temps, ni en cohorts globals d'ES ni en cohorts per subtipus cutanis. Cal comentar que cap d'ambdues revisions va poder evitar factors de confusió, com ara les variacions geogràfiques de les sèries de pacients (81), la gran heterogeneïtat en les definicions dels criteris de CRE (40), o bé els diferents sistemes de salut o algorismes de tractament de malaltia utilitzats en els diferents estudis. El present estudi, en canvi, aporta dades més homogènies, idònies per estudis epidemiològics, incloent casos d'ES d'un registre multicèntric, del mateix país i sistema de salut i amb els mateixos criteris diagnòstics de CRE, així com protocols de maneig d'ES semblants. Per altre banda, un estudi molt recent de Khadra i cols., amb pacients d'un registre sud-australià d'ES que incloïa 859 pacients amb ES, va avaluar les variacions en la prevalença de CRE en els mateixos dos períodes de temps que el present estudi (75). Els autors no van identificar cap canvi significatiu en la prevalença de CRE al llarg del temps. Lamentablement, no van poder analitzar si existia cap diferència en els pacients amb subtipus EScl, degut al reduït nombre de pacients inclosos (2 dels 30 casos de CRE). Respecte a les diferències en la prevalença de CRE al llarg del temps en EScl i en EScl-CA, cal dir que no es coneix si hi ha diferències en la fisiopatologia de la CRE entre ambdós subtipus cutanis que ho puguin justificar. Igual que no sabem si un potencial efecte preventiu d'un fàrmac respecte a un subtipus pot no tenir efecte en l'altre. Tampoc es coneix si un fàrmac requereix d'un determinat període de temps o bé d'una sinèrgia entre ells per poder tenir un efecte preventiu. Caldrà, doncs, més recerca en aquests aspectes.

Amb l'objectiu de detectar aquells factors capaços de justificar el descens en la prevalença de la CRE al llarg del temps, es va procedir a comparar totes les característiques dels pacients de

cadascuna de les cohorts temporals. Seguidament, es comenten els factors que es van associar independentment a l'ES-CR amb una prevalença de CRE significativament menor.

A la cohort recent, es van incloure un nombre major de pacients amb formes precoces d'ES (ES inicial i pre-ES). Aquest increment en el diagnòstic de formes precoces en els darrers anys es pot atribuir a una major sospita diagnòstica dels facultatius que atenen pacients amb clínica suggestiva d'ES i pot justificar, parcialment, la variació en la prevalença de CRE observada al llarg del temps. Es important destacar que els subtipus precoces d'ES, suposaven un 9.4% dels pacients de la cohort ES-CA, però un 26.9% de la cohort ES-CR. Aquest fet justifica l'associació a un menor compliment de criteris classificatoris ACR/EULAR 2013 d'aquesta cohort, doncs, per definició, cap pacient amb pre-ES compleix els criteris classificatoris i només un 15-20% dels pacients amb ES inicial els solen complir (16). Així mateix, també pot justificar, parcialment, el descens en la prevalença i incidència de CRE doncs, per definició, les formes precoces d'ES no tenen afectacions orgàniques definides, com la CRE. És probable que altres registres en marxa de pacients amb ES també estiguin inclouent un nombre major de pacients amb formes precoces d'ES, com passa en el registre RESCLE. L'alt índex de sospita diagnòstica dels facultatius que atenen pacients amb manifestacions clíniques suggestives d'ES, l'expectativa de millorar el pronòstic de la malaltia amb la prescripció d'un tractament precoç (82) i el creixent interès científic d'incloure en els registres pacients amb formes precoces d'ES per investigar com es pot seguir modificant l'evolució natural d'aquesta greu entitat en poden ser raons vàlides. Caldrà, doncs, tenir en compte els biaixos que pot ocasionar la inclusió de més pacients en fases precoces dins els registres d'ES.

En el present estudi, s'ha observat un increment significatiu de la mitjana d'edat al diagnòstic d'ES al llarg del temps, que es una troballa concordant amb les observacions epidemiològiques descrites per Royle i cols. en el Regne Unit. En aquest estudi, es va concloure que la prevalença d'ES s'incrementava amb l'edat, com a mínim fins als 84 anys, amb un pic d'incidència a l'interval entre els 55-69 anys (216). I per altra banda, Jaeger i cols., en un estudi sobre les manifestacions orgàniques en el curs precoç de l'ES de la cohort EUSTAR, van observar que l'edat avançada era un factor de risc de CRE (108). Per tant, és mol poc probable que

l'increment d'edat dels pacients amb ES al llarg del temps, pugui justificar el declivi en la prevalença i incidència de CRE a la nostra cohort.

Respecte a les comorbiditats, els pacients amb ES van tenir una major exposició al tabac al llarg del temps, tant en la cohort global com en els subtipus cutanis difusa i limitada. Per una banda, és ben conegut que el fum del tabac és un factor de risc cardiovascular robust. Tanmateix, Sanz-Pérez i cols., en un estudi sobre malaltia cardiovascular subclínica en pacients amb ES, van observar que el tabaquisme no es comportava com un factor de risc cardiovascular (217). I per altra banda, respecte a la fisiopatologia microvascular en l'ES, els estudis observacionals i revisions de factors de risc sobre les complicacions vasculares en l'ES no han detectat que el tabaquisme sigui un factor de risc pel desenvolupament d'UD, HAP o de CRE (40,206,218). A més, no s'ha demostrat que l'exposició al tabac empitjori ni l'afectació pulmonar ni l'afectació cutània de l'ES, ni tampoc que tingui efecte en el seu debut (219,220). Per tant, d'acord amb l'evidència existent sobre l'exposició al fum del tabac en l'ES, es pot concloure que aquest factor no sembla presentar influència ni a favor ni en contra del desenvolupament de la CRE, i per tant, tampoc és un factor que pugui justificar el descens en la prevalença de CRE al llarg del temps.

La cohort ES-CR s'ha associat a una menor prevalença d'antecedent d'HTA. Aquest podria ser un factor coherent amb la caiguda en la prevalença de CRE ja que la HTA s'ha descrit en diferents sèries com un factor predictor de CRE (74,76,77). Cal dir però, que l'antecedent d'HTA és un factor de risc de CRE qüestionable, ja que l'anàlisi de la seva associació en aquests estudis, pot haver sofert un biaix en no considerar un període mínim de temps previ a la CRE quan es detectava la HTA, podent tractar-se del primer símptoma de la nefropatia en curs. Doncs en l'estudi sobre factors predictors de CRE del present treball, en tenir en compte aquest període de temps, ha observat que l'associació d'HTA amb CRE, desapareix. A més, cal tenir en compte que la ES-CR s'ha associat significativament a major ús de tractament VD específic i d'ACa, que poden haver mitigat el debut de la HTA. Més encara, si tenim en compte que no s'ha detectat cap reducció de la prevalença global d'HTA a la població espanyola en els darrers anys (221). En aquest sentit, les

dades no suggereixen que aquest factor pugui justificar una menor prevalença de CRE a la nostra cohort.

Respecte a l'afectació orgànica, la cohort ES-CR també s'ha associat a una menor prevalença d'afectació vascular perifèrica (UD i telangièctasis), MPI, afectació del sistema nerviós perifèric, calcinosis i síndrome seca. Algunes troballes podrien estar justificades pel menor temps de seguiment dels pacients de l'ES-CR respecte a l'ES-CA. Tanmateix, no es pot descartar que el major ús de tractament en la ES-CR pugui influir en el menor desenvolupament de determinades manifestacions clíniques, com les UD.

La cohort ES-CR s'ha associat a menor presència de patró esclerodèrmic a la capil·laroscòpia, tant del patró lent com del patró actiu. Khadra i cols. en una sèrie sud-australiana recent de pacients amb CRE, va observar que dels pacients dels que disposava de CP (10 dels 30 pacients amb CRE, tots del subtipus ES_{cd}), en tots ells detectava una significativa pèrdua de capil·lars compatible amb un patró esclerodèrmic actiu (75). A més, existeix evidència de que el patró actiu en la CP s'associa a una major presència de CRE independentment del subtipus cutani tal com Tolosa-Vilella i cols. han observat recentment (116). Per altra banda, segons dades de la Tesi Doctoral defensada per la Dra. N. Iriarte amb dades de la cohort d'ES de la Vall d'Hebron, també s'ha observat que el patró actiu de Maricq en la CP s'associava a CRE, així el 17% dels pacients amb patró actiu van tenir un episodi de CRE respecte només l'1% dels pacients amb patró lent. En l'estudi observava que entre els pacients amb ES_{cd}, cap va desenvolupar CRE si presentaven un patró lent, pel que es va considerar un factor protector. Així doncs, aquestes observacions son congruents amb les dades del present estudi, en que s'ha detectat menor presència de patró actiu en l'ES-CR que alhora presenta menor prevalença de CRE.

La cohort ES-CR s'ha associat a un major ús de diferents tractaments farmacològics, com: ACa, bloquejadors del SRAA com els IECA i els ARA-II, els VD específics, com els ARE, inhibidors de la FDE-5 i anàlegs de la prostaciclina, però també un major ús d'immunosupressors. Cal destacar que l'augment en l'ús d'aquests fàrmacs contrasta amb una menor prevalença d'afectació visceral. Així doncs, aquest major ús de tractaments farmacològics és indicatiu de la

seva efectivitat en pacients amb ES, com ja s'havia confirmat en els darrers anys (185,186,222,223). És molt probable que aquest factor sigui un dels que millor justifica el descens en la prevalença de CRE en la cohort ES-CR, junt amb l'increment recent de la inclusió de formes precoces. En 2013, Montanelli i cols., van notificar que el risc de desenvolupar una CRE es veia molt reduïda en aquells pacients que tenien prescrit ACa (70). Altres estudis havien postulat un benefici potencial del tractament amb ARE, basant-se en la fisiopatologia de la CRE i en les troballes en la biòpsia renal dels pacients que la desenvolupaven (187,188). Respecte a la prevenció de manifestacions vasculares, fins l'actualitat només s'havia notificat un benefici en la prevenció de les UD, amb l'ús de VD específics (bosentan i sildenafil). En canvi, no s'havia observat un benefici en la prevenció de la HAP (224,225) ni, fins recentment, de la CRE, per la dificultat per realitzar estudis amb potència suficient per detectar canvis en la prevalença d'una manifestació tant infreqüent. En un recent estudi retrospectiu dels investigadors RESCLE, liderat per Pestaña-Fernández i cols., es van seguir 544 pacients amb ES amb història d'UD: Els autors van comparar els pacients tractats i no tractats amb VD específics amb un seguiment mitjà de 8 anys. No van observar cap diferència significativa en la incidència de CRE i d'HTP entre els dos subgrups, però sí un endarreriment significatiu del diagnòstic de la CRE en els pacients tractats de 4.7 anys de mitjana, pel que conclouen que el tractament amb ARE i/o inhibidors de la FDE-5 retarden l'aparició de la CRE (36). En el present estudi, s'ha observat un augment de l'ús dels bloquejadors del SRAA en context d'una menor prevalença d'HTA i de CRE associada a la ES-CR. Aquestes dades suggereixen un efecte beneficiós d'aquest tractament en contraposició a molts estudis observacionals que han suggerit el contrari (77,134,226), i de les quals se n'ha derivat la recomanació de no utilitzar els IECA per la profilaxi de la CRE (187,227), perquè el tractament amb IECA previ al diagnòstic de CRE s'ha associat a un pitjor pronòstic. No obstant, actualment es creu que algunes CRE-NTA van ser, en realitat, ES-MAT, on la fisiopatologia no es relaciona amb hiperreninèmia (104,124,141,142). Per tant, en els casos d'associació a MAT, els bloquejadors del SRAA, com els IECA o ARA-II, poden no ser útils i, donat que els mecanismes fisiopatològics són els propis d'una MAT, es recomanen els mateixos esquemes terapèutics d'aquesta entitat, amb plasmafèresi i/o eculizumab. Aleshores, l'associació descrita dels IECA previs a la CRE amb un

mal pronòstic d'aquesta complicació pot ser degut, en part, a un biaix per manca d'efecte farmacològic en aquest tipus de CRE. A més, donat que les CRE-NTA s'han associat a l'EScd i a l'ús de corticoides, el fet de que es tractin en realitat d'ES-MAT, justificaria l'absència de canvis en la prevalença de CRE en la cohort de EScd, donat que no s'han administrat fàrmacs amb un potencial efecte preventiu per aquest tipus de complicació. Per altra banda, alguns estudis de valoració de factors predictors de CRE no han tingut en compte un període de precaució previ al diagnòstic de CRE, que en el cas de factors com l'antecedent d'HTA i ús de IECA, poden haver estat factors de confusió pel propi debut de CRE. Com és el cas de la sèrie de CRE de l'EUSTAR, en la que els autors poden haver introduït un biaix per aquest motiu (77). Cal tenir en compte que totes aquestes conclusions estan basades en estudis observacionals, com el present treball, capaços de formular hipòtesis causals però no de confirmar-les. En aquest sentit, s'haurà de valorar la necessitat de realitzar assaigs clínics amb fàrmacs VD (ACa, bloquejadors del SRAA o VD específics) en pacients amb risc de desenvolupar una CRE, per investigar si s'obté un efecte profilàctic en el desenvolupament de la CRE. En aquest cas, serà tant important excloure els casos d'ES-MAT com tenir en compte un període de temps mínim de precaució abans del diagnòstic de CRE amb l'antecedent d'HTA i d'ús dels IECA, per evitar que puguin ser factors de confusió.

En el present estudi, els GC s'han prescrit de forma semblant en ambdues cohorts temporals d'ES. Per tant, es pot afirmar que els GC no son un dels factors de risc implicats en la disminució de la prevalença de CRE al llarg del temps. A la literatura hi ha diferents estudis que descriuen una associació entre els GC i risc de CRE, tot i que no poden excloure que aquesta sigui deguda a factors de confusió subjacents, com ara que es tracta de pacients amb afectació orgànica greu, més propensos a rebre GC i altres tractaments que poden ser nefrotòxics (irradiació corporal total, D-penicil·lamina, globulina anti-timòcit, ciclofosfamida), però alhora amb un risc major de desenvolupar CRE. Trang i cols. van fer revisió sistemàtica incloent 26 estudis prospectius de pacients amb ES, on 500 pacients seguien tractament amb GC. Un 80% de pacients eren EScd i només 10 (2%) van desenvolupar CRE. En 7 d'aquests casos, la CRE va ocórrer en context d'estar en protocol de transplantament de medul·la òssia (TMO) autòleg. Tot i que els autors destacaven

que la incidència anual de CRE entre els pacients amb ES que rebien GC era el doble de la incidència global esperada en els pacients amb ES, els autors reconeixien que no podien descartar la possibilitat de que els resultats fossin deguts a algun factor de confusió com és l'ús de GC per severitat de la malaltia o per altre cointervenció (95). Iudici i cols. també van revisar sistemàticament 44 estudis i 93 casos clínics publicats incloent un total de 891 casos d'ES tractats amb GC, dels quals 23 (2.6%) van desenvolupar CRE. D'aquests, 10 es van observar en pacients amb dosis mitjanes o baixes de GC juntament amb D-Penicil·lamina, que és un fàrmac nefrotòxic; 10 més es van observar en pacients amb dosis altes de GC i globulina anti-timocítica en context de preparació pel TMO, conferint un grup de pacients amb ES de major gravetat i mal pronòstic; i altres 3 pacients havien rebut dosis altes de GC per miositis. En aquest estudi els autors reconeixen que l'heterogeneïtat entre els estudis revisats amb diferències importants en els criteris d'inclusió, disseny d'estudi, selecció d'objectius i períodes de seguiment els va impossibilitar la realització d'un metaanàlisi, perquè els resultats no haguessin estat viables per la seva interpretació. I també afirmaven que l'estudi de la relació entre GC i CRE és complicada i que, malgrat que teòricament l'acció farmacològica dels GC poden resultar en un increment del risc de CRE, en la pràctica clínica, la influència dels GC en el desenvolupament de la CRE, no es pot distingir de factors de confusió com la severitat de malaltia o la comediació (160). Per aquests motius, les actuals directrius EULAR sobre el maneig dels pacients amb ES que utilitzen GC, basades en estudis retrospectius i amb un grau de recomanació de nivell C, recomanen fer una monitorització propera d'aquests pacients però no desaconsella el seu ús (28).

Els pacients de la cohort ES-CR tenen un millor pronòstic. L'increment en la supervivència es relaciona amb una disminució en la mortalitat relacionada amb la malaltia i, específicament, amb la mortalitat vinculada a l'afectació pulmonar. És molt probable que aquesta situació estigui relacionada amb els avenços terapèutics assolits en les darreres dues dècades, ja que varis assaigs clínics han demostrat que alguns fàrmacs són capaços de millorar o estabilitzar afeccions orgàniques greus com la MPI i la HAP i, per tant, millorar la supervivència dels pacients amb ES. En aquest sentit, les dades d'aquest treball estan en congruència amb d'altres estudis que revelen

canvis en les principals causes de mortalitat de l'ES i la millora del pronòstic al llarg del temps (34,39,205). Per altra banda, a la literatura s'ha descrit una taxa de letalitat per la pròpia CRE amb una variabilitat molt ample, motivat per l'heterogeneïtat de les sèries i que oscil·la entre el 13 i el 88% (201). En el present estudi, s'ha observat una taxa de letalitat per CRE del 39%, amb una reducció de la mortalitat del 50% en l'ES-CA al 14% en l'ES-CR que, tot i la diferència, no va ser significativa. Els resultats suggereixen un probable efecte preventiu respecte l'aparició de CRE, degut a que l'abordatge terapèutic s'ha ampliat al llarg del temps, com s'ha observat en l'augment significatiu de l'ús de fàrmacs com els ACa, VD específics, IECA, ARA-II o immunosupressors associats a l'ES-CR. Mentre alguns estudis havien establert una absència de canvis en el pronòstic de la CRE al llarg del temps (75,82) incloent l'era post-IECA (201), un estudi dels canvis en el patró de mortalitat en ES al llarg del temps i un metaanàlisi recent sobre la millora del pronòstic de les complicacions vasculars de l'ES, han conclòs que hi ha hagut una millora en el pronòstic vital de la CRE, en congruència amb els resultats del present estudi. Rubio-Rivas i cols. en el seu estudi, justifiquen la millora degut a la generalització de l'ús de IECA i apunten que, amb el temps, la mortalitat per CRE és més precoç després del diagnòstic d'ES i afecta fonamentalment al subtipus ES_{cd} (205). Per altra banda, Hughes i cols. en el seu metaanàlisi, confirmen una millora en la mortalitat alhora que també observen un empitjorament en la morbiditat, amb un augment en la necessitat de diàlisi permanent al llarg del temps. Els autors atribueixen la millora de la mortalitat a causes multifactorials que inclouen una millora en l'abordatge terapèutic (incloent la combinació de tractaments) i el reconeixement precoç de la complicació nefrovascular gràcies a un cribratge més proactiu. A més, la mortalitat al 1^{er} any per CRE va millorar de forma important al llarg del temps, fet que s'atribueix al tractament precoç amb IECA. Respecte a l'augment de necessitat de diàlisi permanent, l'augment de supervivència implicaria una major necessitat de tractament substitutiu renal post-CRE afegit al seu declivi per edat i per altres malalties (84).

En l'anàlisi comparatiu de cohorts temporals en cadascun dels subtipus cutanis, ES_{cd} i ES_{cl}, s'ha detectat algunes diferències respecte a la cohort global ES-CR. En primer lloc, la prevalença i incidència de CRE s'ha mantingut estable al llarg del temps en el subtipus ES_{cd}-CR, a

diferència de l'ES-CR on ha disminuït, però ambdues s'associen a: major edat al diagnòstic d'ES, major exposició al tabac i major ús de fàrmacs com VD específics en global i immunosupressors. L'EScd-CR, a més, s'associa independentment a una major prevalença d'ANA. No s'ha detectat diferències entre els 2 períodes temporals dels pacients amb EScd respecte a les variables de la cohort ES-CR global en: l'antecedent d'HTA, prevalença d'afectació orgànica, presència de patró esclerodèrmic, ús de fàrmacs com ACa, ARE específicament, bloquejadors del SRAA en global, o IECA o ARA-II en particular i tampoc en mortalitat. En segon lloc, en la cohort EScl-CR, que té una menor prevalença de CRE respecte EScl-CA, s'ha observat un important nombre de factors associats a la EScl-CR, que coincideixen en el mateix sentit estadístic que la cohort global d'ES-CR, com són: major edat al diagnòstic i major exposició al fum del tabac, major ús d'ACa, ARE, bloquejadors del SRAA en global i d'immunosupressors, però menor prevalença d'UD, telangièctasis, calcinosi, neuropatia perifèrica i síndrome seca, així com menor presència de patró esclerodèrmic lent a la CP. A diferència de la cohort global d'ES-CR, no s'ha detectat canvis en l'antecedent d'HTA, prevalença de MPI, presència de patró esclerodèrmic actiu a la CP, ni de mortalitat. Cal destacar que l'increment en l'ús d'ARE al llarg del temps ha estat especialment evident en el cas del subtipus EScl respecte a l'increment en l'ES global. Aquests resultats suggereixen una escassa variació de les característiques dels pacients amb EScd i del seu maneig al llarg del temps, respecte al que sí s'ha observat en la cohort EScl, que té influència sobre els resultats de la cohort global d'ES. Les diferències observades entre els diferents subtipus cutanis (EScd i EScl), especialment les diferències epidemiològiques de CRE al llarg del temps, podrien estar justificades per diferents raons. Un factor podria ser el fet que la majoria de CRE es donen en EScd i afegit a que aquest subgrup cutani té un major ús de GC, probablement la majoria de casos d'ES-MAT es donen també en EScd. Aquests casos sovint s'han mal classificat com CRE-NTA (104,124). La MAT en no respondre a l'acció dels bloquejadors del SRAA ni VD ja que la seva fisiopatologia no té relació amb hiperreninèmia ni vasoconstricció, diluiria el seu efecte beneficiós en la prevenció de CRE en pacients amb EScd. Un altre factor a tenir en compte és que, malgrat que la vasculopatia és un dels pilars de la fisiopatologia de l'ES, els diferents estudis sobre les complicacions vasculars orgàniques (UD, HAP i CRE), no han pogut evidenciar una clara

associació entre elles, ni tan sols tenint en compte característiques diferencials com el moment diferent de presentació dins l'evolució de la malaltia o el possible efecte preventiu dels tractament VD rebuts (36,206,228). Aquestes observacions suggereixen l'existència d'altres factors i mecanismes addicionals en la fisiopatologia de la vasculopatia de l'ES, encara per dilucidar, que puguin justificar la presentació d'una determinada manifestació vascular en un pacient però no en un altre. I també, un darrer factor a tenir en compte és el perfil immunològic, doncs ja s'ha observat que la combinació entre diferents subtipus cutanis sumat als diferents perfils immunològics defineix millor els fenotips clínics dels pacients amb ES (229). Per tant, serà necessari tenir en compte tant el subtipus cutani com el perfil immunològic per la recerca de les variacions clíniques i epidemiològiques al llarg del temps en estudis sobre l'ES.

Entre les limitacions d'aquest estudi de cohorts considerem que, sovint, aquests estudis tenen una absència de dades en algunes variables, que poden influir en els resultats i, per tant, en les conclusions. No obstant, l'ES és una malaltia rara i la CRE una manifestació molt infreqüent pel que, actualment, és molt difícil realitzar un projecte d'investigació amb un nombre important de pacients amb ES, que permeti extreure conclusions més robustes. L'estudi també pot haver estat afectat per un biaix d'inclusió de pacients, ja que s'han inclòs més subtipus precoços d'ES en els darrers anys. Per aquest motiu també s'han fet comparacions d'acord amb els subtipus cutani, difusa i limitada, que han permès valorar millor les dades en absència del biaix esmentat. També, el baix nombre d'events a estudi i alguns períodes de temps massa curts en les comparacions, poden haver limitat la potència estadística. No obstant, el considerable nombre de pacients inclosos en el registre RESCLE, l'homogeneïtat de la població inclosa en el present estudi, el llarg període de seguiment dels pacients així com l'anàlisi de dades que ha intentat evitar biaixos en les variables que poden ser factors de confusió, son fortaleses remarcables de l'estudi.

En resum, aquest és primer treball d'investigació on s'observa una disminució de la prevalença i incidència de la CRE al llarg del temps i analitza els factors que hi estan associats. Els resultats obtinguts posen en evidència que, en les darreres 2 dècades, s'ha diagnosticat un major nombre de pacients amb ES en fase precoç de la malaltia, fet que té implicacions importants en el

pronòstic dels pacients ja que permet iniciar abans un seguiment clínic protocol·litzat, que pot detectar més aviat les complicacions orgàniques i, en conseqüència, iniciar el seu tractament. Al llarg del temps s'ha observat una significativa reducció de la prevalença de CRE en pacients amb ES, que és degut a una reducció important de la prevalença d'aquesta complicació en el subtipus EScl, ja que en el subtipus EScd no hi ha hagut cap variació significativa. Aquestes troballes aporten més evidència sobre la gran heterogeneïtat del "fenomen de l'Esclerosi Sistèmica", en el que més que una sola malaltia es considera un grup de malalties diferents, per la seva forma de presentació clínica (subtipus EScd i EScl). És més, el perfil genètic i la base fisiopatològica són diferents i pot justificar que la prevalença de CRE no hagi disminuït, malgrat hagin rebut un tractament similar, doncs es possible que tinguin una resposta diferent als mateixos fàrmacs (230).

La cohort de pacients ES-CR té una menor prevalença de CRE i s'associa a una major presència de subtipus precoces d'ES (pre-ES i ES inicial), major edat al diagnòstic d'ES, major exposició al tabac i un major ús de tractament farmacològic, com els ACa, bloquejadors del SRAA com els IECA i els ARA-II, VD específics i els immunosupressors. Es destacable que no s'ha detectat variacions significatives en l'ús de GC al llarg del temps i, per tant, sense implicació en els canvis epidemiològics observats. En canvi s'ha associat a un menor compliment dels criteris classificatoris d'ES, menor prevalença d'antecedent d'HTA i d'afectacions orgàniques, com UD, telangièctasis, calcinosi, MPI, neuropatia perifèrica i síndrome seca, així com a una menor presència de patrons esclerodèrmics en la capil·laroscòpia i a una menor mortalitat global. L'increment significatiu en l'ús de fàrmacs en els darrers anys té especial interès, donat que és un dels factors que justifiquen les diferències en la prevalença de la CRE al llarg del temps, i alhora, es tracta d'un factor modificable amb el que es podria reduir encara més l'aparició d'aquesta complicació. La majoria dels factors que s'han associat a la ES-CR també estan presents en pacients amb EScl però no en pacients amb EScd. Aquestes diferències són concordants amb els canvis en l'epidemiologia de la CRE que s'han observat en pacients amb EScl però no amb EScd. Per últim, un fet destacable del present treball és la constatació de l'existència de diferències entre subtipus cutanis en l'evolució d'aquesta complicació vascular al llarg del temps, que no han estat descrites fins el moment. Aquesta observació fa entreveure diferències fisiopatològiques i fenotípiques entre els subtipus

d'ES, encara per dilucidar, i que poden ajudar a avançar en una millor comprensió de la prevenció i del tractament de la CRE i l'ES.

8.CONCLUSIONS

8. Conclusions

1) La prevalença de CRE en pacients amb ES és baixa i comporta una supervivència significativament reduïda respecte els pacients sense CRE.

2) Els factors de risc associats a la presència de CRE identificats en aquest estudi son el subtipus cutani difús d'ES, la positivitat dels anticossos anti-RNA polimerasa III, un temps entre debut i diagnòstic d'ES més curt i el tractament previ amb corticoides i amb anàlegs de la prostaciclina.

3) La prevalença i incidència de la CRE en la cohort global de pacients amb ES ha disminuït en les darreres dues dècades, així com també la mortalitat. En l'anàlisi per subgrups cutanis, només s'ha observat una disminució de la prevalença CRE en el subtipus d'ES cutània limitada.

4) Els factors que s'associen a una menor prevalença de CRE en la cohort recent són una major presència de subtipus precoces d'ES (pre-ES i ES inicial), menor compliment dels criteris classificatoris d'ES, major edat al diagnòstic d'ES, major exposició al tabac, menor antecedent d'HTA, menor presència d'UD, telangièctasis, calcinosi, MPI, neuropatia perifèrica i síndrome seca, així com també s'ha associat a menor presència de patró esclerodèrmic a la capil·laroscòpia. La cohort recent també s'ha associat a un major ús de tractament farmacològic, específicament els ACa, IECA, ARA-II, VD específics i els immunosupressors.

9.LÍNIES FUTURES D'INVESTIGACIÓ

9. Línies futures d'investigació

- Validació dels resultats observats en el nostre estudi en altres cohorts àmplies d'ES.
- Investigar les divergències en la CRE entre ambdós subtipus cutanis (EScd i EScl) i analitzar si l'exposició prèvia a fàrmacs és significativament diferent perquè pugui justificar desigualtats entre els subtipus cutanis en l'aparició de CRE i en l'aparició d'altres afectacions orgàniques.
- Dissenyar un model predictiu que inclogui els diferents factors predictors ponderats per avaluar el risc de CRE.
- Dissenyar assaigs clínics controlats en pacients d'alt risc de CRE amb fàrmacs amb potencial acció profilàctica de CRE (inhibidors del SRAA, VD específics) per aconseguir evidència de qualitat en quant a la profilaxi primària de CRE.
- Re-avaluar el pronòstic actual de la CRE donats en els canvis d'estratègia terapèutica basats en la nova classificació fisiopatològica (CRE clàssica vs. ES-MAT vs. CRE mixta).

10.BIBLIOGRAFIA

10. Bibliografia

1. Curzio C. Discussioni Anatomico-Pratiche di un raro e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curao in questo grande Ospedale degl' Incurabili. Napoli Giovani di Simone. 1753;
2. Gabrielli A, Avvedimento E V, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360:1989–2003.
3. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10103):1685–99. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9)
4. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004;43(12 SUPPL.):S13–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.029>
5. Distler JH, Feghali-Bostwick C, Soare A, Asano Y, Distler O, Abraham D. Review: Frontiers of Antifibrotic Therapy in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumat*. 2017;69:257–67.
6. Ho Y, Lagares D, Tager A, Kapoor M. Fibrosis: a lethal component of Systemic Sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:390–402.
7. Denton C. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. *Clin Med*. 2016;16(1):55–60.
8. Liu M, Wu W, Sun X. New insights into CD4(+) T cell abnormalities in systemic sclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016;28:31–6.
9. Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am J Pathol*. 2006;169(3):954–66.
10. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013

- classification criteria for systemic sclerosis: An American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747–55.
11. Carwile LeRoy E, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202–5.
 12. Denton C, Black C. Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet*. 1996;347:1453–8.
 13. LeRoy E, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28(7):1573–6.
 14. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):444–51.
 15. Valentini G, Cuomo G, Abignano G, Petrillo A, Vettori S, Capasso A, et al. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):317–23.
 16. Trapiella-Martínez L, Díaz-López JBB, Caminal-Montero L, Tolosa-Vilella C, Guillén-Del Castillo A, Colunga-Argüelles D, et al. Very early and early systemic sclerosis in the Spanish scleroderma Registry (RESCLE) cohort. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2017;16(8):796–802. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.013>
 17. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very Early Systemic Sclerosis and Pre-systemic Sclerosis: Definition, Recognition, Clinical Relevance and Future Directions. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(65):1–6.
 18. Rodnan G, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1979;22:130–40.
 19. Tolosa Vilella C, Simeón Aznar CP, Gabarró Juli L. El fenómeno de Raynaud. *Med Clin*

- (Barc). 2009;132(18):712–8.
20. Morrisroe K, Nikpour M, Proudman S. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(3):507–18.
 21. Khanna D, Nagaraja V, Tseng C hong, Abtin F, Suh R, Kim G, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: Implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015;17(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0872-2>
 22. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1625–35.
 23. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: The DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1340–9.
 24. Desai C, Lee D, Shah S. Systemic Sclerosis and the heart. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:545–54.
 25. Wielosz E, Borys O, Zychowska I, Majdan M. Gastrointestinal involvement in patients with Systemic Sclerosis. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120:132–6.
 26. Rozman B, Cucnik S, Sodin-Samrl S, Czirjak L, Varju C, Distler O. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1282–6.
 27. Steen VD. The Many Faces of Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):1–15.
 28. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327–39.

29. Tashkin D, Roth M, Clements P. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):708–19.
30. Khanna D, Lin C, Kuwana M. Efficacy and safety of tocilizumab for the treatment of systemic sclerosis: results from a phase 3 randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(Suppl. 10):898.
31. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46:625–31.
32. Distler O, Highland K, Gahlemann M. Nintedanib for systemic sclerosis associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019;380:2518–28.
33. McMahan Z, Volkmann E. An update on the pharmacotherapeutic options and treatment strategies for systemic sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(16):2041–56.
34. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940–4.
35. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Campillo-Grau M, Ramos-Casals M, et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: Survival, prognostic factors, and causes of death. *Med (United States).* 2015;94(43):1–9.
36. Pestana-Fernandez M, Rubio-Rivas M, Tolosa-Vilella C, Guillen-Del-Castillo A, Freire M, Vargas-Hitos JA, et al. Longterm efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: A retrospective RESCLE registry study. *J Rheumatol.* 2020;47(1).
37. Ferri C, Sebastiani M, Lo Monaco A. Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients population and review of literature. *Autimmun Rev.* 2014;13(10):1026–34.

38. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: Data of a French multicenter cohort of incident patients, systematic review and meta-analysis of the literature. *La Rev Médecine Interne*. 2017;38:A63.
39. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct 1;44(2):208–19.
40. Hoa S, Stern EP, Denton CP, Hudson M, Baron M, Frech T, et al. Towards developing criteria for scleroderma renal crisis: A scoping review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4):407–15.
41. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger TA. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol*. 2005;32(4):649–55.
42. Traub Y., Shapiro A., Rodnan GP, Medsger TA, McDonald R. J, Steen VD, et al. Hypertension and Renal Failure (Scleroderma Renal Crisis) in Progressive Systemic Sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Med*. 1983;62(6):335–52.
43. Steen VD, Mayes MD, Merkel PA. Assessment of kidney involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3 SUPPL. 29).
44. Butler EA, Baron M, Fogo AB, Frech T, Ghossein C, Hachulla E, et al. Generation of a Core Set of Items to Develop Classification Criteria for Scleroderma Renal Crisis Using Consensus Methodology. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):964–71.
45. Chrabaszcz M, Małyшко J, Sikora M, Alda-Malicka R, Stochmal A, Matuszkiewicz-Rowinska J, et al. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(4):532–48.
46. Farmer R, Gifford R, Hines E. Prognostic significance of Raynaud’s phenomenon and other clinical characteristics of systemic scleroderma: A study of 271 cases. *Circulation*.

- 1960;21:1088.
47. Tuffanelli D, Winkelmann R. Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol.* 1961;84:49.
 48. D'Angelo W, Fries J, Masi A, Shulman L. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): A study of 58 autopsy cases and 58 matched controls. *Am J Med.* 1969;46:428.
 49. Medsger T, Masi A, Rodnan G, Benedek T, Robinson H. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med.* 1971;75:369.
 50. Jensen E, Lund J. Acute nephropathy as cause of death in scleroderma: A ten-year review from Denmark. *Dan Med Bull.* 1971;18:79.
 51. Oliver J, Vinci J, Cannon P. The kidney in scleroderma. *Nephron.* 1977;18:141.
 52. Cannon PJ, Hassar M, Case DB, Casarella WJ, Sommers SC, LeRoy EC. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Med.* 1974;53(1):1–46.
 53. Eason RJ, Tan PL, Gow PJ. Progressive Systemic Sclerosis in Auckland: A Ten Year Review with Emphasis on Prognostic Features. *Aust N Z J Med.* 1981;11(5):657–62.
 54. Steen VD, Medsger TA, Osial TA, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med.* 1984;76(5):779–86.
 55. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: Relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med.* 1990;113(5):352–7.
 56. Steen VD, Medsger J. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):600–3.

57. Guerini S, Cavazzana I, Venturelli C, Rozzi M, Turina S, Sottini L, et al. Sclerosi sistemica e coinvolgimento renale. *2007*;24:295–310.
58. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: A report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):754–63.
59. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: Patient characteristics and long-term outcomes. *Qjm*. 2007;100(8):485–94.
60. Czirják L, Kumánovics G, Varjú C, Nagy Z, Pákozdi A, Szekanecz Z, et al. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):59–63.
61. Low AHL, Johnson SR, Lee P. Ethnic influence on disease manifestations and autoantibodies in Chinese-descent patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009;36(4):787–93.
62. Schmajuk G, Bush TM, Burkham J, Krishnan E, Chung L. Characterizing systemic sclerosis in Northern California: Focus on Asian and Hispanic patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(3 SUPPL. 54):22–5.
63. Pérez-Bocanegra C, Solans-Laqué R, Simeén-Aznar CP, Campillo M, Fonollosa-Pla V, Vilardell-Tarrés M. Age-related survival and clinical features in systemic sclerosis patients older or younger than 65 at diagnosis. *Rheumatology*. 2010;49(6):1112–7.
64. Joven BE, Almodovar R, Carmona L, Carreira PE. Survival, Causes of Death, and Risk Factors Associated With Mortality in Spanish Systemic Sclerosis Patients: Results From a Single University Hospital. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2010;39(4):285–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.06.002>
65. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, Del Junco D, Reveille JD, Gonzalez EB, et al. HLA-

- DRB1*0407 and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):530–4.
66. Emilie S, Goulvestre C, Bérezné A, Pagnoux C, Guillevin L, Mouthon L. Anti-RNA polymerase III antibodies are associated with scleroderma renal crisis in a French cohort. *Scand J Rheumatol.* 2011;40(5):404–6.
67. Hashimoto A, Endo H, Kondo H, Hirohata S. Clinical features of 405 Japanese patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 2012;22(2):272–9.
68. Graf SW, Hakendorf P, Lester S, Patterson K, Walker JG, Smith MD, et al. South Australian Scleroderma Register: Autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(1):102–9.
69. Caron M, Hudson M, Baron M, Nessim S. Longitudinal Study of Renal Function in Systemic Sclerosis. 2012;39(9).
70. Montanelli G, Beretta L, Santaniello A, Scorza R. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers and glucocorticoids on the prevention and development of scleroderma renal crisis in an Italian case series. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(Suppl.76):S135–9.
71. Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, Hasegawa M, Inaba Y, Usuda T, et al. Clinical and immunologic predictors of scleroderma renal crisis in Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(4):1045–52.
72. Wangkaew S, Lertthanaphok S, Puntana S, Noppakun K. Risk factors and outcome of Thai patients with scleroderma renal crisis: a disease duration-matched case control study. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(10):1562–71.
73. Rosato E, Gigante A, Barbano B, Cianci R, Muscaritoli M. Prognostic Factors of Renal Involvement in Systemic Sclerosis. 2018;682–9.
74. Gordon SM, Stitt RS, Nee R, Bailey WT, Little DJ, Knight KR, et al. Risk factors for future scleroderma renal crisis at systemic sclerosis diagnosis. *J Rheumatol.* 2019;46(1):85–92.

75. Khadra Y, Walker JG, Hakendorf P, Proudman S, Rischmueller M, Hill CL, et al. Scleroderma Renal Crisis: Observations from the South Australian Scleroderma Register. *Intern Med J.* 2020;
76. Moinzadeh P, Kuhr K, Siegert E, Blank N, Sunderkoetter C, Henes J, et al. Scleroderma renal crisis: Risk factors for an increasingly rare organ complication. *J Rheumatol.* 2020;47(2):241–8.
77. Bütikofer L, Varisco PA, Distler O, Kowal-Bielecka O, Allanore Y, Riemekasten G, et al. ACE inhibitors in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis - A EUSTAR analysis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):1–9.
78. Foocharoen C, Peansukwech U, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Pongkulkiat P, Khamphiw P, et al. Clinical characteristics and outcomes of 566 Thais with systemic sclerosis: A cohort study. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(7):945–57.
79. Zhou J, Hou Y, Wang Q, Li M, Zeng X, Xu D. Clinical features and long-term outcomes of Chinese patients with scleroderma renal crisis. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(9):1194–200.
80. Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma : an update on evaluation , risk stratification , pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(6):669–76.
81. Meyer OC, Fertig N, Lucas M, Somogyi N, Medsger TA. 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.
82. Turk M, Pope JE. The frequency of scleroderma renal crisis over time: A metaanalysis. *J Rheumatol.* 2016;43(7):1350–5.
83. Guillevin L, Bérezné A, Seror R, Teixeira L, Pourrat J, Mahr A, et al. Scleroderma renal crisis: A retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology.* 2012;51(3):460–7.
84. Hughes M, Zanatta E, Sandler RD, Avouac J, Allanore Y. Improvement with time of

- vascular outcomes in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;
85. Kahaleh M, LeRoy C. Progressive systemic sclerosis: kidney involvement. *Clin Rheum Dis*. 2002;5(1):67–85.
 86. Stone R, Tisher C, Hawkins H. Juxtaglomerular hyperplasia and hyperreninemia in progressive systemic sclerosis complicated acute renal failure. *Am J Med*. 1974;56:119–23.
 87. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29(2):315–33.
 88. Fleischmajer R, Gould A. Serum renin and renin substrate levels in scleroderma. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1975;150:374–9.
 89. Clements PJ, Lachenbruch P, Furst D. Abnormalities of renal physiology in systemic sclerosis. A prospective study with 10-year followup. *Arthritis Rheum*. 1994;37:67–74.
 90. Sakkas L. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity*. 2005;38(2):113–6.
 91. Chizzolini C. Update on pathophysiology of scleroderma with special reference to immunoinflammatory events. *Ann Med*. 2007;39(1):42–53.
 92. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K, Tedder T. Altered B lymphocyte function induces systemic autoimmunity in systemic sclerosis. *Mol Immunol*. 2004;41(12):1123–33.
 93. Sakkas L, Chikanza I, Platsoucas C. Mechanisms of disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pr Rheumatol*. 2006;2(12):679–85.
 94. Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(9):1613–9.
 95. Trang G, Steele R, Baron M, Hudson M. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: A systematic review. *Rheumatol Int*. 2012;32(3):645–53.

96. Kobayashi H, Nishimaki T, Kaise S, Suzuki T, Watanabe K, Kasukawa R. Immunohistological study endothelin-1 and endothelin-A and B receptors in two patients with scleroderma renal crisis. *Clin Rheumatol*. 1999;18(5):425–7.
97. Chang M, Wang R, Yangco D, Sharp G, Komatireddy G, Hoffman R. Analysis of autoantibodies against RNA polymerases using immunoaffinity-purified RNA polymerase I, II, and III antigen in an enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin. Clin Immunol Immunopathol*. 1998;89(1):71–8.
98. Santiago M, Baron M, Hudson M, Burlingame R, Fritzler M. Antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis detected by ELISA. *J Rheumatol*. 2007;34(7):1528–34.
99. Agarwal S. The genetics of systemic sclerosis. *Discov Med*. 2010;10(51):134–43.
100. Stern EP, Guerra SG, Chinque H, Acquaah V, González-Serna D, Ponticos M, et al. Analysis of anti-RNA polymerase III antibody positive systemic sclerosis suggests altered GPATCH2L and CTNND2 expression in scleroderma renal crisis. *J Rheumatol*. 2020;jrheum.190945.
101. Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Hamaguchi Y, et al. Increased serum soluble CD147 levels in patients with systemic sclerosis: Association with scleroderma renal crisis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(5):835–9.
102. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654–66.
103. Barbour T, Johnson S, Cohny S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2673–85.
104. Yamashita H, Kamei R, Kaneko H. Classifications of scleroderma renal crisis and reconsideration of its pathophysiology. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58(12):2099–106.
105. Fisher E, Rodnan G. Pathologic observations concerning the kidney in progressive systemic

- sclerosis. *AMA Arch Pathol.* 1958;65:29–39.
106. Batal I, Domsic R, Medsger T, Bastacky S. Scleroderma renal crisis: a pathology perspective. *Int J Rheumatol.* 2010;2010(543704):7.
 107. Trostle D, Bedetti C, Steen V. Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD, et al. Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case- control autopsy study. *Arthritis Rheum* 1988;31:393–400. *Arthritis Rheum.* 1988;31:393–400.
 108. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: A longitudinal EUSTAR study. *PLoS One.* 2016;11(10):1–15.
 109. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Clinical Pattern According to Cutaneous Subsets and Immunological Status. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2012;41(6):789–800. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.10.004>
 110. Xu D, Zhu L, Cai R, Yi Z, Zhang H, Guo G, et al. A multi-predictor model to predict risk of scleroderma renal crisis in systemic sclerosis: a multicentre, retrospective, cohort study. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2021;721–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34001308>
 111. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, Hurwitz EL, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: The High-Dose Versus Low-Dose D-Penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46(11):2983–9.
 112. Avouac J, Walker UA, Hachulla E, Riemekasten G, Cuomo G, Carreira PE, et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: A EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):103–9.

113. Doré A, Lucas M, Ivanco D, Medsger TA, Domsic RT. Significance of palpable tendon friction rubs in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Care Res.* 2013;65(8):1385–9.
114. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, Sahhar J, Micallef M, Paspaliaris W, et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: A cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2011;13(6):R211. Available from: <http://arthritis-research.com/content/13/6/R211>
115. Callejas-Moraga EL, Guillén-Del-Castillo A, Marín-Sánchez AM, Roca-Herrera M, Balada E, Tolosa-Vilella C, et al. Clinical features of systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III antibody in a single centre in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(4):41–8.
116. Tolosa-Vilella C, Rodero-Roldán MM, Guillén-del-Castillo A, Marín-Ballvé A, Marí-Alfonso B, Boldova-Aguar R, et al. Nailfold capillaroscopy patterns: Implications in systemic sclerosis and the cutaneous subsets, and their impact on survival. Data from the RESCLE registry. *Rheumatol* 2022 Submitt.
117. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezné A, Agard C, Mehrenberger M, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: A French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):110–6.
118. Gordon SM, Hughes JB, Nee R, Stitt RS, Bailey WT, Little DJ, et al. Systemic sclerosis medications and risk of scleroderma renal crisis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):1–7.
119. Codullo V, Cavazzana I, Bonino C, Alpini C, Cavagna L, Cozzi F, et al. Serologic profile and mortality rates of scleroderma renal crisis in Italy. *J Rheumatol.* 2009;36(7):1464–9.
120. Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y, 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.

121. Roda-Safont A, Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Pl V, Segarra-Medrano A, Vilardell-Tarrés M. Características clínicas y pronóstico de los pacientes con crisis renal esclerodérmica. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(10):431–4.
122. Hesselstrand R, Scheja A, Wuttge DM. Scleroderma renal crisis in a Swedish systemic sclerosis cohort: Survival, renal outcome, and RNA polymerase III antibodies as a risk factor. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(1):39–43.
123. Mouthon L, Bussone G, Berezné A, Noël LH, Guillevin L. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1040–8.
124. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1989;32(9):1128–34.
125. Bhangoo M, Hein P, Nicholson L, Carter C. Spontaneous subdural haemorrhage in a patient with scleroderma renal crisis. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014205471.
126. Kobatake M, Ishimaru N, Kanzawa Y, Seto H, Kinami S. Recurring posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with polymyositis/systemic sclerosis overlap syndrome triggered by scleroderma renal crisis. *Eur J Rheumatol*. 2019;6(3):158–60.
127. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2015;44(6):687–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.12.001>
128. Cisse MM, Seck SM, Karim Oumar DA, Fall K, Lemrabott AT, Diallo M, et al. Scleroderma renal crisis in tropical region: Two senegalese cases. *Pan Afr Med J*. 2015;21:1–6.
129. Stern EP, Steen VD, Denton CP. Management of Renal Involvement in Scleroderma. *Curr Treat Options Rheumatol*. 2015;1(1):106–18.
130. Kagan A, Nissim F, Green L. Scleroderma renal crisis without hypertension. *J Rheumatol*. 1989;16:707–8.

131. Bussone G, Noël LH, Mouthon L. Renal involvement in patients with systemic sclerosis. Vol. 7, *Nephrologie et Therapeutique*. Elsevier Masson SAS; 2011. p. 192–9.
132. Bar J, Ehrenfeld M, Rozenman J. Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30:403–10.
133. Montrief T, Koyfman A, Long B. Scleroderma renal crisis: a review for emergency physicians. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2019;14(4):561–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02096-2>
134. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, Furst DE, Khanna D, Hummers L, et al. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis—results from the international scleroderma renal crisis survey. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014;43(5):666–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.09.008>
135. Zhou J, Xu D, Hou Y, Wang Q, Li M, Zeng X. A Retrospective Clinical Analysis of 16 Patients With Scleroderma Renal Crisis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2015;54(2):125–9.
136. Langevitz P, Buskila D, Lee P, Hercz G. Scleroderma hypertensive renal crisis and the changing pattern of mortality in systemic sclerosis (scleroderma). *Nephron*. 1991;57(1):111–2.
137. La Montagna G, Baruffo A, Maja L, Tirri E, Matrone C, Vatti M, et al. Scleroderma Renal Crisis. Analysis of Prevalence and Outcome in Large Italian Series. *J Clin Rheumatol*. 1997;3:188–93.
138. Walker JG, Ahern MJ, Smith MD, Coleman M, Pile K, Rischmueller M, et al. Scleroderma renal crisis: Poor outcome despite aggressive antihypertensive treatment. *Intern Med J*. 2003;33(5–6):216–20.
139. Arnaud L, Huart A, Palisier E. ANCA-related crescentic glomerulonephritis in systemic sclerosis: revisiting the “normotensive scleroderma renal crisis.” *Clin Nephrol*. 2007;68(7):165/170.

140. Kamen DL, Wigley FM, Brown AN. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis in scleroderma - A different kind of renal crisis. *J Rheumatol.* 2006;33(9):1886–8.
141. Akoglu H, Atllgan GK, Ozturk R, Yenigun EC, Gonul II, Odabas AR. A “silent” course of normotensive scleroderma renal crisis: Case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2009;29(10):1223–9.
142. Naniwa T, Banno S, Takahashi N. Normotensive scleroderma renal crisis with diffuse alveolar damage after corticosteroid therapy. *Mod Rheumatol.* 2005;15:134–8.
143. Villaverde M, González A, Orellano P, Lafage M. Normo- tensive scleroderma renal crisis. *Med (B aires).* 2003;63(1):49–50.
144. Kohno K, Katayama T, Majima K. Kohno K, Katayama T, Majima K et al (2000) A case of normo- tensive scleroderma renal crisis after high-dose methylpredniso- lone treatment. *Clin Nephrol.* 2000;53(6):479–82.
145. Bashandy HG, Javillo JS, Gambert SR. A case of early onset normotensive scleroderma renal crisis in a patient with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *South Med J.* 2006;99(8):870–2.
146. Morris K, Connolly JO, Scoble JE, O’donnell PJ. Malignant hypertension and renal failure: scleroderma renal crisis or renal artery stenosis? *Nephrol Dial Transplant [Internet].* 1994 [cited 2021 Jan 23];9(10):1489–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7816267/>
147. Haluszka O, Rabetoy GM, Mosley CA, Duke MS. Bilateral renal artery stenosis: Presenting as a case of scleroderma renal crisis. *Clin Nephrol.* 1989;32(6):262–5.
148. Keeler E, Fioravanti G, Samuel B, Longo S. Scleroderma Renal Crisis or Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Seeing Through the Masquerade. *Lab Med [Internet].* 2015 May 1 [cited 2021 Jan 23];46(2):e39–44. Available from:

<https://academic.oup.com/labmed/article-lookup/doi/10.1309/LM72AM5XFHZYOQCB>

149. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome [Internet]. Vol. 6, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central; 2011 [cited 2021 Jan 23]. p. 1–30. Available from: <http://www.ojrd.com/content/6/1/60>
150. Abudiab M, Krause M, Fidler M, Nath K, Norby S. Differentiating scleroderma renal crisis from other causes of thrombotic microangiopathy in a postpartum patient. *Clin Nephrol*. 2013;80(4):293–7.
151. Manadan AM, Harris C, Block JA. Thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Feb 1;34(4):683–8.
152. Yusin J, Lewin K, Clements P. Thrombotic thrombocytopenia purpura in a patient with systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2001 [cited 2021 Jan 23];7(2):106–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17039106/>
153. Akimoto S, Ishikawa O, Tamura T, Miyachi Y. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* [Internet]. 1996 [cited 2021 Jan 23];134(3):407–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8731661/>
154. Kao L, Weyand C. Vasculitis in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol*. 2010;2010.
155. Chan PT, Mok CC. Pauci-immune crescentic glomerulonephritis in limited cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(8):1273–7.
156. Tomioka M, Hinoshita F, Miyauchi N, Akiyama Y, Saima S, Hiroe M. ANCA-related Crescentic Glomerulonephritis in a Patient with Scleroderma without Marked Dermatological Change and Malignant Hypertension. *Intern Med*. 2004;43:496–502.
157. Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1680–91.
158. Naniwa T, Banno S, Sugiura Y, Yokota K, Oosawa T, Maeda S, et al. Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis: A report of three cases and review of the literature. *Mod*

- Rheumatol. 2007;17(1):37–44.
159. Xiong A, Cao Y, Xiang Q, Song Z, Zhang Y, Zhou S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prior to scleroderma renal crisis in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2022;(December 2021):722–31.
 160. Iudici M, Valentini G, Van der Goes MC, Bijlsma JWJ. Glucocorticoids in systemic sclerosis: Weighing up the benefits and risks - a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(SUPPL.76).
 161. Denton CP, Sweny P, Abdulla A, Black CM. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin a: A report of three cases. *Rheumatology.* 1994 Jan;33(1):90–2.
 162. Zachariae H, Hansen H, Olsen T. Hemolytic uremic syndrome in a patient with systemic sclerosis treated with cyclosporin A. *Acta Derm Venereol [Internet].* 1992 [cited 2021 Jan 25];72:307–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1357898/>
 163. 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.
 164. Rodicio J. Calcium antagonists and renal protection from cyclosporine nephrotoxicity: long-term trial in renal transplantation patients. *J Cardivasc Pharmacol.* 2000;35:S7-11.
 165. Caramashi P, Gassa AD, Prati D, Barausse G, Tinazzi I, Ravagnani V. Severe vascular complications in patients affected by systemic sclerosis cyclically treated with iloprost. *Rheumatol Int.* 2012;32:1933–8.
 166. Pestaña-Fernández M, Rubio-Rivas M, Tolosa-Vilella C, Guillén-del Castillo A, Colunga-Arguelles D, Argibay A, et al. Incidence rate of pulmonary and kidney vascular complications in Systemic Sclerosis patients with digital ulcers on specific vasodilators. *Rheumatology.*
 167. Richardson JA. Hemodialysis and kidney transplantation for renal failure from scleroderma.

- Arthritis Rheum. 1973;16(2):265–71.
168. Simon NM, Graham MB, Kyser FA, Gashti EN. Resolution of renal failure with malignant hypertension in scleroderma. Case report and review of the literature. *Am J Med.* 1979;67(3):533–9.
 169. LeRoy EC, Fleischmann RM. The management of renal scleroderma. Experience with dialysis, nephrectomy and transplantation. *Am J Med.* 1978;64(6):974–8.
 170. Rebaiz K, Birembaut P, Charneau A, Petit J, Wolf C. TRAITEMENT D’UN CAS DE “CRISE RENALE” DE LA SCLERODERMIE AVEC LESIONS DE MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE. *Nephrologie [Internet].* 1980 [cited 2021 Jan 24];1(3):137–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7027064/>
 171. Shapiro C, Lerner N, Ackad A. Malignant hypertension and uremia in scleroderma: efficacy of nephrectomy and hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1977;8:321–3.
 172. Cheigh JS, Kim SJ. Scleroderma kidney disease: A therapeutic approach with nephrectomy and hemodialysis. *Ren Fail [Internet].* 1977 [cited 2021 Jan 24];1(4):349–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/608857/>
 173. Cozzi F, Marson P, Cardarelli S, Favaro M, Tison T, Tonello M, et al. Prognosis of scleroderma renal crisis: A long-term observational study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(12):4398–403.
 174. Nolph KD, Stoltz ML, Maher JF. Altered peritoneal permeability in patients with systemic vasculitis. *Ann Intern Med.* 1971;75(5):753–5.
 175. Robson M, Oreopoulos D. Dialysis in Scleroderma. *Ann Intern Med.* 1978;88(6):843.
 176. Copley J, Smith B. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis and Scleroderma. *Nephron.* 1985;40:353–6.
 177. Ben David A, Blau A, Rapoport G. Improvement in scleroderma kidney with captopril. *Harefuah [Internet].* 1994 [cited 2021 Jan 24];127(7–8):234-235+287. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7813949/>

178. Lizasoain M, Martinez R, Fernandez R, De Garcia-Diaz J, Bello I, Praga M. Recovery of renal function associated with early use of captopril in scleroderma renal crisis. *Med Clin (Barc)*. 1988;91(15):586–8.
179. Thurm RH, Alexander JC. Captopril in the Treatment of Scleroderma Renal Crisis. *Arch Intern Med [Internet]*. 1984 [cited 2021 Jan 24];144(4):733–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6370160/>
180. Zawada ET, Clements PJ, Furst DA. Clinical course of patients with scleroderma renal crisis treated with captopril. *Nephron*. 1981;27(2):74–8.
181. Cheung WY, Gibson IW, Rush D, Jeffery J, Karpinski M. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(5):930–4.
182. Caskey F, Thacker E, Johnson P, Barnes J. Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis. *Lancet [Internet]*. 1997;349(9052):620. Available from: [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L27101895%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61568-1%5Cnhttp://sfx.ub.rug.nl:9003/sfx_local?sid=EMBASE&issn=01406736&id=doi:10.1016/S0140-6736\(05\)61568-1&atitle=Failure+of+lo](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L27101895%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61568-1%5Cnhttp://sfx.ub.rug.nl:9003/sfx_local?sid=EMBASE&issn=01406736&id=doi:10.1016/S0140-6736(05)61568-1&atitle=Failure+of+lo)
183. Nagaraja V. Management of scleroderma renal crisis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(3):223–30.
184. Walker KM, Pope J. Treatment of Systemic Sclerosis Complications: What to Use When First-Line Treatment Fails-A Consensus of Systemic Sclerosis Experts. *Semin Arthritis Rheum [Internet]*. 2012;42(1):42–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.01.003>
185. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers

- in systemic sclerosis: Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3985–93.
186. Rubin LJ, Badesch DB, J.Barst R, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. The *New England Journal of Medicine* BOSENTAN THERAPY FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. *N Engl J Med.* 2002;346(12):896–903.
187. Zanatta E, Polito P, Favaro M, Larosa M, Marson P, Cozzi F, et al. Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art. *Autoimmun Rev.* 2018;17(9):882–9.
188. Penn H, Quillinan N, Khan K, Chakravarty K, Ong VH, Burns A, et al. Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: Rationale and feasibility. *Qjm.* 2013;106(9):839–48.
189. Bertrand D, Dehay J, Ott J, Sberro R, Brunelle C, Kamar N, et al. Kidney transplantation in patients with Systemic Sclerosis: a nationwide multicenter study. *Transpl Int.* 2017;30(3):256–65.
190. Pham PTT, Pham PCT, Danovitch GM, Gritsch HA, Singer J, Wallace WD, et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: Case report and review of the literature. *Am J Transplant.* 2005;5(10):2565–9.
191. Devresse A, Aydin S, Le Quintrec M, Demoulin N, Stordeur P, Lambert C, et al. Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis. *Med (United States).* 2016;95(30):7–10.
192. Okrój M, Johansson M, Saxne T, Blom AM, Hesselstrand R. Analysis of complement biomarkers in systemic sclerosis indicates a distinct pattern in scleroderma renal crisis. *Arthritis Res Ther.* 2016 Nov 18;18(1).
193. Senaldi G, Lupoli S, Vergani D, Black CM. Activation of the complement system in systemic sclerosis. Relationship to clinical severity. *Arthritis Rheum.* 1989;32(10):1262–7.
194. Gabrielli A, Avvedimento E V, Fri. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009;230:1998–2003.

195. Uriarte MH, Larrarte C, Rey LB. Scleroderma Renal Crisis Debut with Thrombotic Microangiopathy: A Successful Case Treated with Eculizumab. *Case Reports Nephrol.* 2018;2018:1–4.
196. Cozzi F, Marson P, Rosada M, De Silvestro G, Bullo A, Punzi L, et al. Long-term therapy with plasma exchange in systemic sclerosis: Effects on laboratory markers reflecting disease activity. *Transfus Apher Sci.* 2001;25(1):25–31.
197. Dragun D. The role of angiotensin II type 1 receptor-activating antibodies in renal allograft vascular rejection. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(7):911–4.
198. Minami T, Akazawa M, Kanda E, Nonomura Y. 13-year history of scleroderma complicated by renal crisis and thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A case report. *Japanese J Clin Immunol.* 2015 May 26;38(2):116–20.
199. Nagamura N, Kin S. Scleroderma renal crisis during intravenous cyclophosphamide pulse therapy for complicated interstitial lung disease was successfully treated with angiotensin converting enzyme inhibitor and plasma exchange. *Nagoya J Med Sci.* 2016;78(3):329–34.
200. Nihtyanova S, Tang E, Coghlan J, Wells A, Black C. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QMJ.* 2010;103(2):109–15.
201. Kim H, Lefebvre F, Hoa S, Hudson M. Mortality and Morbidity in Scleroderma Renal Crisis : A Systematic Literature Review. *J Scleroderma Relat Disord.* 2019;17–20.
202. Lavergne A, Pladys A, Couchoud C, Lassalle M, Vigneau C. Systemic sclerosis and end-stage renal disease: study of patient characteristics, follow-up and outcomes in France. *J Nephrol [Internet].* 2021;34(2):617–25. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00746-9>
203. Chighizola CB, Pregnolato F, Meroni PL, Denton CP, Ong VH. N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide as predictor of outcome in scleroderma renal crisis. *Clin Exp Rheumatol*

- [Internet]. 2016 [cited 2021 Jan 23];34:122–8. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27056603/>
204. Hudson M. Scleroderma renal crisis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(6):549–54.
 205. Rubio-Rivas M, Simeón-Aznar C, Velasco C, Marí-Alfonso B, Espinosa G, Corbella X, et al. Changes in the pattern of death of 987 patients with systemic sclerosis from 1990 to 2009 from the nationwide Spanish Scleroderma Registry (RESCLE). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl 106(4)):40–7.
 206. Tolosa-Vilella C, Morera-Morales MLML, Simeón-Aznar C, Marí-Alfonso B, Colunga-Arguelles D, Callejas Rubio JL, et al. Digital ulcers and cutaneous subsets of systemic sclerosis: Clinical, immunological, nailfold capillaroscopy, and survival differences in the Spanish RESCLE Registry. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):200–8.
 207. Maricq H, Spenser-Green G, LeRoy E. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. *Am J Med*. 1976;61(6):862–70.
 208. Benyamine A, Bertin D, Granel B, Bardin N. Should we look for anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis patients with anti-centromere or anti-topoisomerase I antibodies? *Eur J Intern Med* [Internet]. 2017;44:e42–4. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.07.033>
 209. Meyer O, De Chaisemartin L, Nicaise-Roland P, Cabane J, Tubach F, Dieude P, et al. Anti-RNA polymerase III antibody prevalence and associated clinical manifestations in a large series of French patients with systemic sclerosis: A cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2010;37(1):125–30.
 210. Parente L. Deflazacort: Therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2017;18(1):1–8. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1186/s40360-016-0111-8>

211. Rubio-Rivas M, Corbella X, Guillén-del-Castillo A, Tolosa Vilella C, Colunga Argüelles D, Argibay A, et al. Spanish scleroderma risk score (RESCLESCORE) to predict 15-year all-cause mortality in scleroderma patients at the time of diagnosis based on the RESCLE cohort: Derivation and internal validation. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020;19(5). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102507>
212. Okano Y, Steen VD, Medsger TA. Autoantibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis. *Ann Intern Med*. 1993;119(10):1005–13.
213. Wigley F, Seibold J, Wise R. Intravenous iloprost treatment of Raynaud’s phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1992;19:1403–6.
214. Wigley F, Wise R, Seibold J. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1994;120:199–206.
215. Badesch D, Tapson V, McGoon M. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132:425–34.
216. Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, Abhishek A, Pearce FA, Pearce FA. The incidence , prevalence , and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. 2018;2103–11.
217. Sanz Pérez I, Martínez Valle F, Guillén-del-Castillo A, Roque Pérez A, Cuéllar Calàbria H, Pizzi MN, et al. Subclinical cardiovascular disease and Systemic Sclerosis: A comparison between risk charts, quantification of coronary calcium and carotid ultrasonography. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2018;17(9):900–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.015>
218. Sundaram SM, Chung L. An Update on Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: a Review of the Current Literature. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(2).

219. Jaeger VK, Valentini G, Hachulla E, Distler O, Airó P, Czirjak L, et al. Smoking in Systemic Sclerosis: a Longitudinal European Scleroderma Trials and Research Group Study. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1829–34.
220. Walecka I, Roszkiewicz M, Malewska A. Potential occupational and environmental factors in SSc onset. 2018;25(4):596–601.
221. Das C Hansen KC and Tyler JK LMS. Global Disparities. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–48.
222. Strange G, Nash P. The manifestations of vasculopathy in systemic sclerosis and its evidence-based therapy. *Int J Rheum Dis.* 2009;12(3):192–206.
223. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1820–8.
224. Castellví I, Simeón CP, Sarmiento M, Casademont J, Corominas H, Fonollosa V. Effect of bosentan in pulmonary hypertension development in systemic sclerosis patients with digital ulcers. *PLoS One.* 2020;15(12 December):1–9.
225. Romaniello A, Viola G, Salsano F, Rosato E. 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 (Oxford).* 2014;53(3):570–1.
226. Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(6):692–6.
227. Hudson M, Ghossein C, Steen V. Scleroderma renal crisis. *Press Medicale [Internet].* 2021;50(1):104063. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104063>
228. Allanore Y, Distler O, Matucci-Cerinic M, Denton CP. Review: Defining a Unified Vascular Phenotype in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(2):162–70.
229. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in

- Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(3):465–76.
230. Hinchcliff M, Mahoney JM. Towards a new classification of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(8):456–7.

11.ANNEX

11. Annex

Centres participants en el registre RESCLE a 31/12/2018

Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
Hospital Universitari Parc Taulí	Barcelona
Hospital Universitario Cruces	Vizcaya
Hospital Universitario San Cecilio	Granada
Hospital Universitario Virgen del Rocío	Sevilla
Hospital General San Jorge	Huesca
Hospital Universitario Miguel Servet	Zaragoza
Hospital Universitario Clínic	Barcelona
Hospital Universitario Central de Asturias	Asturias
Hospital Universitario La Paz	Madrid
Hospital Universitario Virgen de las Nieves	Granada
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	Valencia
Hospital Universitario de Bellvitge	Barcelona
Hospital Universitario de Fuenlabrada	Madrid
Hospital Universitario Fundación Alcorcón	Madrid
Hospital Universitario Mútua Terrassa	Terrassa
Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria	Sta. Cruz de Tenerife
Hospital Universitario Reina Sofía	Córdoba
Hospital Universitari Sant Joan de Reus	Tarragona
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo	Pontevedra
Hospital de Cabueñes	Asturias
Fundació Hospital de l'Esperit Sant	Santa Coloma de Gramenet (Barcelona)
Hospital de Sagunto	Sagunto, Valencia
Hospital Universitario Ramón y Cajal	Madrid
Hospital Monte San Isidro	León
Consorci Hospitalari de Vic	Barcelona
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. IIS Aragón	Zaragoza
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF)	A Coruña
Hospital Clínico Universitario de Salamanca-IBSAL	Salamanca
Hospital Universitario Rey Juan Carlos	Madrid
Hospital Universitario Virgen de Valme	Sevilla
Hospital Universitario de Móstoles	Móstoles, Madrid
Hospital Universitario Infanta Cristina	Parla (Madrid)
Hospital Clínico Universitario de Santiago	Santiago de Compostela (A Coruña)
Althaia, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa	Manresa (Barcelona)

