

Artículo original

# Esclerosis sistémica: forma de presentación y manejo terapéutico. Experiencia de un grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Systemic sclerosis: clinical presentation and therapeutic management. Experience from a systemic disease network.

Esclerose sistêmica: forma de apresentação e manejo terapêutico. Experiência de um grupo de trabalho em doenças sistêmicas autoimunes.

## Diego Graña

Profesor Adjunto Clínica Médica.  
UdelaR. Hospital Pasteur. ASESP.

## Andrea Vargas

Profesora Adjunta Reumatología.  
UdelaR. Instituto Reumatología.

## Adriana Bérez

Internista. Reumatóloga.  
Coordinadora de la Unidad de EAS  
de la ASESP.

## Mabel Goñi

Profesora Directora de Clínica  
Médica. UdelaR. Hospital Pasteur.

## Alvaro Danza

Profesor Agregado Clínica Médica.  
UdelaR. Hospital Pasteur. ASESP.  
MUCAM.

**Resumen:** Introducción. La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad crónica y heterogénea caracterizada por fibrosis de la piel y órganos internos, vasculopatía de pequeños vasos, asociada a autoanticuerpos. El objetivo del estudio fue conocer la frecuencia, forma de presentación y tratamientos practicados en nuestro medio (Uruguay). Material y Método. Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de ES (según ACR/EULAR 2013), asistidos en nuestro Grupo Trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, perfil clínico, compromiso parenquimatoso predominante, autoanticuerpos, capilaroscopia, tratamiento inmunosupresor recibido en los últimos 6 meses, motivo de indicación. Resultados. Se incluyeron 49 casos de ES. La mediana de edad fue 63 (25-85) años, 44 (90%) de sexo femenino. Perfil clínico: 5 (10%) ES sin esclerodermia, 19 (39%) ES difusa, 25 (51%) ES limitada. El parénquima predominantemente afectado fue: cutáneo en 42 (85,7%) casos, Raynaud 41 (83,7%), articular 27 (55,1%), tubo digestivo 24 (49%), enfermedad pulmonar intersticial (EPI) 16 (32,7%), hipertensión pulmonar 7 (14,3%), renal 3 (6,1%) y otros 2 (4,1%). Recibieron tratamiento inmunosupresor 17 (34,6%), siendo el motivo de inmunosupresión en 8 (16,3%) casos el compromiso respiratorio, en 5 (10,2%) el cutáneo y en 4 (8,2%) el articular. Este tratamiento se empleó más frecuentemente en la ES difusa (10 casos, 20,4%). Conclusiones. En nuestra serie predomina la ES limitada, el sexo femenino, compromiso cutáneo, fenómeno de Raynaud y manifestaciones articulares. Un tercio de los pacientes presentaron EPI. El uso de inmunosupresores predominó en pacientes con compromiso respiratorio y en la forma difusa.

**Palabras Clave:** esclerosis sistémica, autoinmunidad, terapéutica

**Abstract:** Introduction. Systemic sclerosis (ES) is a chronic and heterogeneous disease characterized by fibrosis of the skin and internal organs, small vessel vasculopathy, associated with autoantibodies. The objective of the study was to know the frequency, form of presentation and treatments practiced in our environment (Uruguay). Material and method. A retrospective study of patients diagnosed with ES (according to ACR / EULAR 2013), assisted in our Working Group on Systemic Autoimmune Diseases, was conducted. The following variables were analyzed: age, sex, clinical profile, predominant parenchymal commitment, autoantibodies, capillaroscopy, immunosuppressive treatment received in the last 6 months, reason for indication. Results. 49 cases of ES were included. The median age was 63 (25-85) years, 44 (90%) female. Clinical profile: 5 (10%) ES without scleroderma, 19 (39%) ES diffuse, 25 (51%) IS limited. The predominantly affected parenchyma was: cutaneous in 42 (85.7%) cases, Raynaud 41 (83.7%), articular 27 (55.1%), gastrointestinal tract 24 (49%), interstitial lung disease (EPI) 16 (32.7%), pulmonary hypertension 7 (14.3%), renal 3 (6.1%) and other 2 (4.1%). They received immunosuppressive treatment 17 (34.6%), being the reason for immunosuppression in 8 (16.3%) cases the respiratory compromise, in 5 (10.2%) the cutaneous and in 4 (8.2%) the joint. This treatment was used more frequently in diffuse ES (10 cases, 20.4%). Conclusions. In our series, limited SS, female sex, skin involvement, Raynaud's phenomenon and joint manifestations

predominate. One third of patients presented with PID. The use of immunosuppressants predominated in patients with respiratory compromise and in the diffuse form.

---

**Keywords:** systemic sclerosis, autoimmunity, therapeutics

**Resumo:** Introdução. A esclerose sistêmica (ES) é uma doença crônica e heterogênea caracterizada por fibrose da pele e órgãos internos, vasculopatia de pequeno vaso, associada a autoanticorpos. O objetivo do estudo foi conhecer a frequência, a forma de apresentação e os tratamentos praticados no nosso meio ambiente (Uruguai). Material e Método. Realizou-se um estudo retrospectivo de pacientes diagnosticados com ES (de acordo com ACR / EULAR 2013), assistido em nosso Grupo de Trabalho sobre Doenças Autoimunes Sistêmicas. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, perfil clínico, comprometimento parenquimatoso predominante, autoanticorpos, capilaroscopia, tratamento imunossupressor recebido nos últimos 6 meses, motivo de indicação. Resultados. Foram incluídos 49 casos de ES. A idade mediana foi de 63 (25-85) anos, 44 (90%) do sexo feminino. Perfil clínico: 5 (10%) ES sem esclerodermia, 19 (39%) ES difuso, 25 (51%) IS limitado. O parênquima predominantemente afetado foi: cutâneo em 42 (85,7%) casos, Raynaud 41 (83,7%), articular 27 (55,1%), trato gastrointestinal 24 (49%), doença pulmonar intersticial (EPI) 16 (32,7%), hipertensão pulmonar 7 (14,3%), renal 3 (6,1%) e outros 2 (4,1%). Eles receberam tratamento imunossupressor 17 (34,6%), sendo motivo de imunossupressão em 8 (16,3%) casos o comprometimento respiratório, em 5 (10,2%) cutâneo e em 4 (8,2%) a articulação. Este tratamento foi utilizado mais frequentemente em ES difusa (10 casos, 20,4%). Conclusões. Em nossa série, SSs limitados, sexo feminino, envolvimento da pele, fenômeno de Raynaud e manifestações articulares predominam. Um terço dos pacientes apresentou PID. O uso de imunossupressores predominou em pacientes com comprometimento respiratório e na forma difusa.

---

**Palavras-chave:** esclerose sistêmica, auto-imunidade, terapêutica

Grupo de Trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Facultad de Medicina - Universidad de la República. Administración de Servicios del Estado (ASSE) – Hospital Pasteur, Instituto Nacional de Reumatología. Institución Asistencia Médica Colectiva (IAMC) - Asociación Española (ASESP), Médica Uruguaya (MUCAM). Montevideo, Uruguay  
Correspondencia: **E-mail:** alvarodanza@gmail.com

## Introducción

La esclerosis sistémica(ES) es una enfermedad crónica y heterogénea caracterizada por fibrosis generalizada de la piel y órganos internos, vasculopatía de pequeños vasos, asociada a la producción de autoanticuerpos. Afecta principalmente mujeres entre la cuarta y quinta década de la vida aumentando su incidencia con la edad <sup>(1,2)</sup>.

Como toda afección sistémica, su forma de presentación es muy variada, dependiendo del tejido mayormente afectado. Dentro de las manifestaciones clínicas fácilmente observables se destaca la induración progresiva de la piel con compromiso variable de cara, pudiendo aparecer telangiectasias faciales, hiperpigmentación y calcificaciones cutáneas. El fenómeno de Raynaud (FR) con diverso grado de severidad, pero frecuentemente con dolor y úlceras digitales, suele acompañar a esta enfermedad. También aparecen artralgias de diversa entidad y compromiso de órganos internos. Dentro de éstos últimos, el compromiso respiratorio marca la gravedad y el pronóstico, junto con la Hipertensión Pulmonar. El tubo digestivo suele comprometerse, provocando frecuentemente reflujo gastroesofágico severo <sup>(3,4)</sup>.

Según la extensión del compromiso cutáneo se puede clasificar a la enfermedad en: ES difusa, ES limitada y ES sin esclerodermia<sup>(5,6)</sup>. Asimismo, existe un subtipo de pacientes con ES temprana, también denominada “pre-esclerodermia”, que se caracteriza por presentar alteraciones capilaroscópicas, anticuerpos antinucleares positivos y FR. Estos pacientes son considerados de alto riesgo para desarrollar en la evolución una ES definida <sup>(7)</sup>.

El tratamiento de la enfermedad suele estar poco sistematizado, ensayándose diversas terapéuticas con niveles de evidencia variables. Las guías internacionales constituyen una fuerte orientación para la práctica clínica pero deben ajustarse a las realidades locales, por lo que conocer la situación en determinado lugar puede permitir implementar mejoras en el manejo de esta difícil entidad.

En nuestro medio se han presentado series que muestran experiencias locales sobre esta interesante y desafiante enfermedad <sup>(8)</sup>. Sin embargo, disponemos de escasos datos nacionales y regionales de prevalencia de la enfermedad, pero no de la frecuencia de las formas de presentación. A su vez, tampoco conocemos el manejo terapéutico que se realiza en nuestro entorno de esta enfermedad, que como se menciona más arriba, es un tema controvertido y no siempre sistematizado.

El presente trabajo tiene por objetivo aportar información que permita conocer la forma de presentación de esta enfermedad y el manejo terapéutico de la misma, de acuerdo a las manifestaciones clínicas involucradas.

## Material y métodos

Se realizó un corte transversal de pacientes con diagnóstico de ES, clasificados según las recomendaciones ACR/EULAR 2013. Se incluyeron todos los pacientes asistidos y en seguimiento por nuestro Grupo de Trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas desde 2013 a la fecha. Este grupo incluye hasta el momento tres Unidades pertenecientes a dos Instituciones de Asistencia Médica Colectiva privadas y una perteneciente a un Hospital público nacional donde funcionan servicios docentes de la Facultad de Medicina de la Unidad de la República. En total, estos tres centros asisten 600 mil usuarios. Todas funcionan en Montevideo, Uruguay y son de referencia para otras especialidades y zonas geográficas del país.

Se revisaron las Historias Clínicas de los pacientes mediante un formulario precodificado de recolección de datos. Los pacientes con diagnóstico de ES fueron obtenidos de nuestra base de datos.

De cada caso se analizó las siguientes variables: edad, sexo, perfil clínico, manifestación clínica predominante, comorbilidades, autoanticuerpos, capilaroscopia, tratamiento inmunosupresor recibido en los últimos 6 meses, uso de glucocorticoides, motivo de indicación y efectos adversos.

Para identificar los perfiles clínicos se siguieron los criterios de LeRoy y Medsger:

- ES difusa, la esclerosis cutánea se extiende proximal a los codos, rodillas o incluye tronco.
- ES limitada, la esclerosis cutánea está confinada a la parte distal a los codos, rodillas y/o la cara.
- ES sin esclerodermia definida por la presencia de FR, compromiso visceral compatible con ES, ausencia de endurecimiento cutáneo y positividad para los Anticuerpos Antinucleares (ANA).

A los efectos de los compromisos orgánicos se consideró: rigidez/endurecimiento cutáneo objetivado por un médico del Grupo, medido por Score de Rodnan modificado (mRSS), hipertensión pulmonar objetivada por Ecocardiograma (presión sistólica de la arteria pulmonar mayor a 35 mmHg) Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) objetivada por Tomografía de Tórax de alta resolución y estudio funcional respiratorio con difusión de monóxido de carbono (CO) (capacidad vital forzada menor de 70% o difusión de CO menor de 80%), reflujo gastroesofágico objetivado por estudios radiológicos contrastados.

El protocolo de investigación fue aprobado por las Instituciones participantes y se cumplieron los requisitos de la Declaración de Helsinki. Los datos categóricos son expresados como proporciones y los cuantitativos con su frecuencia absoluta y como mediana y rango. Los datos se procesaron con el programa estadístico SPSS 21.0.

## Resultados

Se analizaron 49 casos de ES. La mediana de edad fue 63 años (25-85), 44 (90%) de sexo femenino.

El perfil clínico fue: 5 (10%) ES sin esclerodermia, 19 (39%) ES difusa, 25 (51%) ES limitada.

La manifestación clínica predominante fue: endurecimiento cutáneo en 42 (85,7%) casos, FR 41 (83,7%), articular 27 (55,1%), tubo digestivo 24 (49%), EPI 16 (32,7%), hipertensión pulmonar estimada por Ecocardiograma 7 (14,3%), renal 3 (6,1%) y otros 2 (4,1%).

Se constataron factores de riesgo cardiovascular diferentes a tabaquismo en 12 casos (24,5%) y tabaquismo en 7 casos (14,3%). Las manifestaciones clínicas según el perfil clínico se presentan en la Tabla 1.

Manifestaciones	ES sin esclero (n,%)	ES difusa (n,%)	ES limitada (n,%)
Cutáneo		17 (89,5)	42 (85,7)
Raynaud	3 (60)	16 (84,2)	41 (83,7)
Hipertensión Pulmonar	1 (20)	4 (21)	7 (14,3)
Enfermedad Intersticial Pulmonar	1 (20)	11 (58)	16 (32,7)
Aparato Digestivo	3 (60)	12 (63,2)	24 (49)
Cardiovascular			
Renal		2 (10,5)	3 (6)
Articular	3 (60)	11 (58)	27 (55)

Tabla 1: Manifestaciones clínicas según perfil clínico de Esclerosis Sistémica.

El perfil de autoanticuerpos mostró que 39 (79,6%) casos tenían Anticuerpos Antinucleares (ANA) positivos, en 11 (22,4%) anticuerpos anticentrómero, 3 (6,1%) antitopoisomerasa I o Scl-70, anti-RNP en 4 (8,2%) casos, otros autoanticuerpos (anti-Ro, anti-La, factor reumatoideo) en 13 (26,5%) casos. La relación entre los autoanticuerpos y el perfil clínico se presentan en la Tabla 2.

Anticuerpos	ES sin esclero n (%)	ES difusa n (%)	ES limitada n (%)
ANA	5 (100)	13 (70)	21 (84)
Scl-70	-	3 (16)	-
Anticentrómero	2 (40)	2 (10)	7 (28)
RNP	-	3 (16)	1 (4)
Otros*	2 (40)	5 (26)	6 (24)
Sin los anteriores	-	5 (26)	4 (16)

Tabla 2: Relación entre perfil clínico y autoanticuerpos.

\* Puede ser concomitantes. ANA: anticuerpos antinucleares; Scl-70: anticuerpos anti Scl-70; RNP: anticuerpos antiribonucleoproteína. Nota: no se discriminaba al momento de este estudio el tipo de RNP.

La capilaroscopia estuvo informada como patrón predominante con megacapilares en 15 (30,6%) casos, áreas avasculares en 16 (32,6%), mixto en 10 (20,4%) y sin realizar en 8 (16%) casos.

Recibieron tratamiento inmunosupresor 17 (34,6%) de pacientes, siendo el motivo de inmunosupresión en 8 (16,3%) casos el compromiso respiratorio, en 5 (10,2%) casos el compromiso cutáneo y en 4 (8,2%) casos el compromiso articular. En todos los casos, el tratamiento se indicó como tratamiento de primera instancia. Este tratamiento inmunosupresor se empleó más frecuentemente en la ES difusa (10 casos, 20,4%).

Los medicamentos empleados para la EPI fueron Ciclofosfamida en 8 casos (tratamiento de inducción), Micofenolato de Mofetilo (5/8) y Azatioprina (3/8) para tratamiento de consolidación y mantenimiento. Recibieron prednisona 23/49 pacientes. La causa más frecuente de uso de Prednisona fue el compromiso articular, en 15/49 casos. No se constataron efectos adversos que motivaran suspensión del tratamiento ni determinaran ingresos hospitalarios.

## Discusión

Nuestro trabajo permite conocer algunos datos locales en relación a la forma de presentación y manejo terapéutico de la ES. Se trata de una cohorte de pacientes con una mediana de edad mayor al promedio de edad de debut de esta enfermedad. Esto seguramente es atribuible a que se trata de un estudio transversal de pacientes que ya vienen en seguimiento. Sin embargo, el resto de las variables demográficas y la forma de presentación clínica es comparable a la observada en los registros de numerosos pacientes con ES, como el Registro Español de ES (RELES)<sup>(9)</sup>.

En efecto, en nuestra serie la relación mujer: hombre fue 9:1, predominó la forma limitada de la enfermedad, seguida de la forma difusa y de la presentación sin esclerodermia.

Cabe agregar que en todas las series la forma limitada suele ser diagnosticada a edades más avanzadas, por lo que el predominio de esta forma de presentación puede influir en la edad avanzada que encontramos en este estudio<sup>(9,10)</sup>.

Las manifestaciones clínicas observadas en nuestra serie también muestran frecuencias similares a las halladas en otras. El endurecimiento cutáneo y el FR se observaron en más de 80% de los casos, seguido por el compromiso articular, manifestaciones digestivas y EPI. El FR suele estar presente en la mayoría de los pacientes con ES, asociándose a una evolución adversa, como la presencia de fibrosis de dedos, pérdida de pulpejos, úlceras y amputación digital. En algunos casos, el FR antecede a las manifestaciones típicas de ES, pero su asociación con una capilaroscopia sugestiva y un perfil de autoanticuepos compatible, aumentan claramente la probabilidad de desarrollar la enfermedad<sup>(11)</sup>. Tal como se ha observado en otras series, observamos que la EPI está claramente más representada en la forma difusa<sup>(9,10)</sup>.

La afección pulmonar es prevalente en la ES, siendo las complicaciones a este nivel la principal causa de mortalidad. Hay dos formas fundamentales de afección pulmonar, la EPI y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (12). La EPI es más frecuente, detectada hasta en 40% de los pacientes con ES. Las alteraciones más tempranas deben evidenciarse por una disminución en la difusión del monóxido de carbono (DLCO) en las pruebas funcionales. Este estudio es el mejor indicador para estimar el daño pulmonar, puesto que es más sensible que los estudios imagenológicos<sup>(12)</sup>.

El compromiso renal fue muy limitado en nuestra serie. Actualmente, el compromiso renal es raro. La introducción de los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) ha descendido su incidencia pero sigue constituyendo una complicación potencialmente fatal, siendo la crisis renal esclerodérmica la presentación característica. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación son el uso previo de corticoides, el compromiso cutáneo difuso y rápidamente progresivo y la presencia de anticuerpos anti RNA polimerasa III <sup>(13)</sup>.

El análisis de los autoanticuerpos reveló la presencia de ANA en 80% de los casos. Dentro de los anticuerpos dirigidos contra antígenos extraíbles nucleares encontramos anticuerpos anticentrómero, predominando en la forma limitada. Los anticuerpos antitopoisomerasa I fueron observados con baja frecuencia. Si bien es conocido que estos últimos autoanticuerpos, se encuentran con baja frecuencia en la ES, nuestra observaciones llamativamente baja.

Otras series han reportado presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en un 90-100% de los casos. Los anticuerpos antitopoisomerasa I (Scl-70) suelen estar presentes en menos de la mitad de los casos, habitualmente en pacientes con la forma difusa de la enfermedad y asociados al desarrollo de compromiso intersticial pulmonar. Su presencia indica un peor pronóstico. Los anticuerpos anti-centrómtero se ven en un tercio de los casos y se asocian a la forma limitada de la enfermedad así como a la HAP <sup>(13,14)</sup>. Las discordancias en las frecuencias observadas con otras series sugieren que existen inconvenientes en la técnica de detección de los autoanticuerpos en nuestro medio, que deberán ser corregidos. En efecto, como corolario de este estudio se desprenden debilidades internas que deben ser corregidas para mejorar la calidad asistencial de estas patologías por nuestro grupo.

Los hallazgos capilaroscópicos también merecen ser apreciados. Actualmente la capilaroscopia constituye una herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento de éstos pacientes. Se han descrito tres patrones esclerodermiformes: avascular, megacapilares y mixto, planteándose la correlación entre algunos de estos patrones y la evolución clínica de la enfermedad <sup>(11)</sup>. Es de destacar que en nuestra serie, en la forma difusa se observó un predominio del patrón avascular, también conocido como patrón activo, al tiempo que en la forma limitada y en la ES sin esclerodermia predominó el hallazgo de megacapilares, también conocido como patrón de lenta progresión.

El uso de medicamentos inmunosupresores predominó en pacientes con compromiso respiratorio y en la forma difusa, lo que es compatible con la mayor presencia de EPI en esta forma de presentación. En estos casos se empleó Ciclofosfamida, Micofenolato de Mofetilo y Azatioprina. El uso de Ciclofosfamida está claramente establecido en la literatura para el manejo de la EPI asociada a la ES, mientras que los datos para Micofenolato y Azatioprina son menos concluyentes <sup>(15,16)</sup>. Nuestra casuística es pequeña en relación a la presencia de EPI, pero aun así se observa una dispersión en la terapéutica, pasible de ser protocolizada.

Está bien establecido que los pacientes con EPI requieren tratamiento inmunosupresor. En la literatura suele emplearse Ciclofosfamida, mientras que Azatioprina y Micofenolato de Mofetilo pueden ser considerados una alternativa razonable <sup>(15-17)</sup>. Actualmente el uso de Rituximab constituye una alternativa en pacientes refractarios al tratamiento convencional, habiéndose reportado resultados alentadores con detención de la progresión de la enfermedad pulmonar e incluso mejoría de los parámetros del estudio funcional respiratorio <sup>(18,19)</sup>. En nuestro medio el acceso a este medicamento es escaso por lo que la experiencia es casi nula.

El tratamiento del compromiso cutáneo es complejo y está menos sistematizado. Se ha utilizado Metotrexate, Ciclofosfamida, Micofenolato e inclusive Rituximab con resultados variables. El uso de antifibróticos se encuentra en fase de experimentación <sup>(20)</sup>.

Una mención especial cabe para el manejo del FR severo, que ha requerido incorporar al tratamiento clásico (calcio antagonistas, inhibidores de la fofodiesterasa), los antagonistas de la endotelina 1 (Bosentan) con el objetivo de reducir el número, duración y gravedad de las crisis así como la prevención de úlceras digitales <sup>(21,22)</sup>.

A su vez, el uso de glucocorticoides predominó en el compromiso articular. Es bien conocido que el uso de este grupo terapéutico debe ser juicioso por los numerosos efectos adversos que puede determinar. En particular, en el caso de la ES, se agrega el riesgo de agravar el compromiso renal y precipitar una crisis renal esclerodérmica. Por esta razón, la dosis de prednisona o equivalente no debe ser superior a los 10 a 15 mg/día, debiéndose recurrir precozmente a ahorradores de corticoides, como Metotrexate <sup>(20)</sup>.

Nuestro estudio tiene limitaciones diversas, derivadas del diseño y del número limitado de casos. Sin embargo, conocer datos locales y, en particular el perfil clínico y el manejo terapéutico que hacemos de nuestros pacientes permite hacer un control de calidad de nuestra propia

asistencia. La fortaleza más importante deriva de que se trata de nuestros pacientes. Es una serie basada en pacientes reales y no de grandes registros que aportan datos valiosos pero de pacientes desconocidos para el equipo investigador. Es necesario sistematizar y ampliar el registro y la realización de bases de datos para poder tener datos epidemiológicos locales confiables y útiles en las decisiones clínicas. A su vez, nuestro trabajo pone en evidencia la necesidad de protocolizar los tratamientos de esta enfermedad, compleja y de baja frecuencia, para que sea más sistemático, basado en la evidencia y, en consecuencia, menos librado al criterio de cada profesional actuante.

Los autores no tienen conflictos de interés para declarar en relación al presente estudio.

## Bibliografía

- 1- Desbois A, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev.* 2016; 15: 417-26.
- 2- Simeon Aznar CP, Fonollosa Pla V, Vilardell Tarrés M. Epidemiología y clasificación de la esclerosis sistémica (esclerodermia). En: *Avances en esclerosis sistémica(esclerodermia)*. Marge medica books: Barcelona, 2009. p. 21-39.
- 3- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (Systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988; 15:202-5.
- 4- Steen VD. The many faces of Scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am.* 2008; 34: 1-15.
- 5- Pope J, Johnson S. New Classification Criteria for Sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin N Am* 2015; 41: 383-98.
- 6- 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: 1747-55.
- 7- 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* 2011;50: 317-23.
- 8- Silvariño R, Rebella M, Cairolí E. Manifestaciones clínicas en pacientes con esclerosis sistémica. *Rev Med Urug* 2009;25:84-91
- 9- Simeón Aznar CP, Fonollosa Plá V, Tolosa Vilella C, Espinosa Garriga G, Campillo Grau M, Ramos Casals M, et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: Survival, prognostic factors and causes of death. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(43):e 1728.
- 10- 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: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41: 789-800.
- 11- Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology(Oxford)* 2004; 43(6):719-26
- 12- Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, et al. CT features of lung diseases in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology.* 2004; 232(2): 560-7.
- 13- Kusunose K, Yamada H, Hotchi J, Bando M, Nishio S, Hirata Y, et al. Prediction of future overt pulmonary hypertension by 6-min walk stress Echocardiography in patients with connective tissue disease. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(4): 376-84.
- 14- Schneeberger D, Tyndall A, Kay J, Søndergaard KH, Carreira PE, Morgiel E, et al. Systemic sclerosis without antinuclear antibodies or Raynaud's phenomenon: a multicentre study in the prospective EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52: 560-7.
- 15- Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticoids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3962-70.
- 16- Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I, Barouta G, Sakkas LI. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1167-8.
- 17- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006; 354:2655-66.

- 18- Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Paliogianni F, Sirinian C, et al. Effect of long term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S17-22.
- 19- Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology* 2014;19:353-9.
- 20- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009;68: 620-8.
- 21- Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP.. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatology.* 1992;19:1407-14.
- 22- Matucci-Cerinic M, Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 32-8.