

Factores asociados a la supervivencia en la esclerosis sistémica

Factors associated with survival in systemic sclerosis

Miguel Hernán Estévez del Toro^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0574-8707>

Araceli Chico Capote¹ <https://orcid.org/0000-0002-7826-5848>

Andrea María Zea González¹ <https://orcid.org/0000-0003-2637-6316>

Teddy Osmin Tamargo Barbeito¹ <https://orcid.org/0000-0002-9107-9601>

Elena Kokuina¹. <https://orcid.org/0000-0002-3651-7445>

Ana del Carmen Arguelles Zayas¹ <https://orcid.org/0000-0002-6095-2025>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: director@hha.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune, de causa desconocida.

Objetivo: Determinar la supervivencia en los pacientes con La esclerosis sistémica, variables asociadas con la misma y las causas de muerte.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo, en pacientes con esclerosis sistémica, atendidos en el servicio de reumatología del Hospital “Hermanos Ameijeiras” desde el 3 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2018, se determinó la tasa de supervivencia, las causas de muerte y variables asociadas. Para la determinación de las tasas de supervivencia se empleó el método de *Kaplan-Meier*. Para la identificación de variables independientes asociadas con la mortalidad, se utilizó la regresión de *Cox* con el cálculo de los riesgos relativos con sus respectivos intervalos de confianza de 95 %. En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de <0,05.

Resultados: Se incluyeron 131 pacientes, (119 mujeres, 12 hombres). La supervivencia global fue de 92 %, 87 %, 80 %, a los 5 años, 10 años y 15 años respectivamente, murieron 18 pacientes (13,7 %) ,la causa de muerte más frecuente fue la enfermedad pulmonar intersticial con (40 %), variables asociadas a mortalidad fueron la forma difusa de la enfermedad, la presencia de malabsorción intestinal y de hipertensión pulmonar

Conclusiones: Se alcanzaron tasas de supervivencias notables, la presencia de hipertensión pulmonar constituyó un factor de riesgo de mortalidad y la forma clínica limitada mostró ser un factor protector en cuanto a mortalidad.

Palabras clave: esclerosis sistémica; supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Systemic sclerosis is an autoimmune disease, of unknown cause.

Objective: To determine survival in patients with systemic sclerosis, variables associated with systemic sclerosis and causes of death.

Methods: A retrospective observational study was conducted in patients with systemic sclerosis, attended in the rheumatology service of the "Hermanos Ameijeiras" Hospital from January 3, 2005 to December 31, 2018, the survival rate, causes of death and associated variables were determined. The Kaplan-Meier method was used to determine survival rates. For the identification of independent variables associated with mortality, Cox regression was used with the calculation of relative risks with their respective 95 % confidence intervals. A significance level of <0.05 was set for all hypothesis tests.

Results: 131 patients (119 women, 12 men) were included. Overall survival was 92 %, 87 %, 80 %, at 5 years, 10 years and 15 years respectively, 18 patients died (13.7 %), the most frequent cause of death was interstitial lung disease (40 %), variables associated with mortality were the diffuse form of the disease, the presence of intestinal malabsorption and pulmonary hypertension: Remarkable survival rates were achieved, the presence of pulmonary hypertension constituted a risk factor for mortality and the limited clinical form was shown to be a protective factor in terms of mortality.

Keywords: systemic sclerosis; survival.

Recibido: 23/11/2021

Aceptado: 29/12/2021

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune, caracterizada por daño microvascular, alteraciones de la autoinmunidad innata y adaptativa y fibrosis de múltiples órganos. Las causas de muerte en la última década han estado relacionadas con la afección cardíaca y respiratoria principalmente. La enfermedad tiene un curso impredecible, puede permanecer relativamente estable o tener una variante progresiva.^(1,2)

Clínicamente los pacientes con ES son clasificados según la extensión del engrosamiento de la piel en una forma limitada (ESl) y una forma difusa (ESd). La presencia de autoanticuerpos tiene significado clínico, los anticuerpos anti – centrómero son clásicamente asociados con la forma ESl y con hipertensión arterial pulmonar (HAP), mientras que los autoanticuerpos anti- Scl-70 son más frecuentemente observados en ESd con enfermedad intersticial pulmonar (EIP).^(1,2)

Existen estudios que han reportado mejoría en las tasas de supervivencia de la enfermedad en los últimos años, mientras que otros refieren estabilidad de las mismas.^(2,3,4,5) Se han identificado factores de riesgo asociados a peor supervivencia, como el sexo masculino, presencia de telangectasias, la forma de ESd y la afectación de órganos específicos influida por el perfil de autoanticuerpos entre otros.^(5,6,7)

La genética y la epigenética se mezclan en la heterogeneidad clínica de la enfermedad; los estudios epidemiológicos sugieren diferencias, los afroamericanos presentan una enfermedad más severa que los pacientes caucásicos, hay diferencias entre poblaciones, americanas, caucásicas, afroamericanas y latinoamericanas.^(8,9)

El objetivo del presente estudio es identificar las tasas de supervivencia en una cohorte de pacientes cubanos con ES, atendidos en un centro de referencia nacional, por lo cual acuden casos de todas las áreas del país, las variables asociadas a ellas y las causas de muerte en esta población, que puede tener diferencias a las de otros estudios.

Métodos

El estudio, observacional, longitudinal y retrospectivo, fue realizado en el servicio de reumatología del hospital “Hermanos Ameijeiras”, los pacientes fueron incluidos entre el 3 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2018, ellos cumplían con los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 18 años, cumplir los criterios preliminares de clasificación ACR1980⁽¹⁰⁾ o los criterios de clasificación ACR/EULAR 2013,⁽¹¹⁾ asistir a la consulta protocolizada al menos una vez al año; fueron incorporados casos que no tuvieran más de tres años de comenzada la enfermedad y se fijó como fecha de cierre en el estudio para cada caso la última vez que fue visto en consulta externa, hospitalizado o la fecha conocida de fallecimiento.

Se consideraron variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio presentes al momento de cumplir los criterios de clasificación, dentro de estas, edad, sexo, el color de la piel, años escolares vencidos, tiempo entre inicio de síntomas y realización del diagnóstico, tiempo de evolución entre el diagnóstico y fecha de cierre del estudio o el de fallecimiento, o de la última vez que se valoró en consulta.

Las variables clínicas y de medios diagnósticos se consideraron de la siguiente forma: Se clasificaron las formas de la enfermedad, ESI y ESd, se utilizaron los criterios de *Le Roy*, la ESI se caracteriza porque la afectación cutánea es distal a codos y rodillas, también puede afectar a la cara, mientras que en el subgrupo de la ESd, la afectación cutánea incluye muslos, brazos y tronco.⁽¹²⁾ Se consideró superposición si el paciente cumplía con criterios de clasificación de alguna otra enfermedad del tejido conectivo.

Se consideraron manifestaciones pulmonares, se incluyó la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la hipertensión pulmonar (HP). La EPI fue definida por rayos X de tórax y por tomografía axial computarizada (TAC), incluidas las características fibróticas y se excluyeron otras causas. La HP se consideró por medio de la ecocardiografía cuando la presión ventricular sistólica derecha era >36 mm Hg otras manifestaciones cardíacas incluidas fueron la presencia de derrame pericárdico, presencia de disfunción ventricular, alteraciones electro-cardiográficas como alteraciones de la conducción (se excluyeron otras causas). Afectación renal se consideró cuando existió proteinuria > 500 mg/24 h, elevación superior al valor máximo de referencia de la creatinina sérica, hipertensión arterial (excluyeron otras causas), afectación de la tasa de filtración glomerular < 60 mL/min; crisis renal se definió por presentación nueva de hipertensión arterial con elevación progresiva de la creatinina sérica; esofagitis se definió por dolor en epigastrio, retroesternal, acidez, dificultad para ingerir alimentos, con o sin estudio endoscópico o manometría, al igual que fue evaluada la presencia de hipomotilidad esofágica, por radiografía esofágica con contraste o por manometría.

Se consideraron variables clínicas como el fenómeno de *Raynaud*, presente cuando ocurrían las tres fases del proceso isquémico, palidez, color azulado y enrojecimiento, las artralgias cuando existía referencia de dolor articular persistente, artritis cuando fue reportado por el médico la presencia del aumento de volumen articular con otros signos de la inflamación.

La malabsorción se consideró por la presencia de eventos diarreicos, pérdida de peso de más de 10 % y por la presencia de aplanamiento de las vellosidades en biopsia de mucosa yeyunal.

El análisis inmunológico incluyó la determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antiSCL 70, anticentromero y anti ul RNP.

La causa directa de la muerte registrada en el informe de necropsia fue lo que se consideró y a los que no se les realizó, se tomó como causa de muerte, la registrada en el certificado de defunción.

En el análisis estadístico se utilizaron medidas de resumen para variables cualitativas (porcentajes) y cuantitativas (media y desviación estándar). Cuando no se cumplió el supuesto de normalidad se utilizó la mediana y el rango intercuartílico (RI). Para la comparación de medias entre los grupos de estudio se utilizó la prueba t de *Student*. En la comparación de proporciones se aplicó la prueba chi cuadrado de homogeneidad. En el caso de tablas de contingencia de 2x2 si existió 25 % o más de frecuencias esperadas menores que 5 se escogió la prueba exacta de *Fisher*. Para la determinación de las tasas de supervivencia, se empleó el método de *Kaplan-Meier*. Para la identificación de diferencias entre tiempos de supervivencia, se aplicó la prueba *Log-rang* cuando no se pudo asumir que el riesgo fuera proporcional durante todo el tiempo (se cruzan las curvas) se utilizó la prueba de *Breslow*. Para la identificación de los factores que influyen en el tiempo hasta que ocurre el fallecimiento de un paciente con ES, se utilizó la regresión de *Cox* con el cálculo de los riesgos relativos (RR) con sus respectivos intervalos de confianza de 95 %. En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de <0,05.

Resultados

Se estudiaron 131 pacientes con diagnóstico de ES. Predominó el sexo femenino con una relación F: M 10:1. Se evidencia de acuerdo a la distribución del color de la piel el predominio de la raza blanca en 84 pacientes (64,1 %), seguido de la mestiza 24 (18,3 %) y la raza negra 23 (17,6 %). De acuerdo a las formas clínicas de ES, la más frecuente fue la forma difusa con 72 casos (55,0 %), le sigue la esclerosis sistémica limitada con 57 (43,5 %) y a continuación el síndrome de superposición dos pacientes (1,5 %).

Los casos incluidos tenían una media de edad al diagnóstico de 46,6 años y la de tiempo de evolución de la enfermedad de 7 años.

Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en 84 pacientes (63,3 %) de los cuales el Anti SCL-70 estuvieron presentes en 28 casos (21,4 %); todos con forma clínica difusa y los Anti centrómero en 7 casos de forma clínica limitada (5,3 %) (Tabla 1).

Tabla 1- Distribución de los pacientes con esclerosis sistémica según características sociodemográficas, formas clínicas, inmunológicas

Características		No.	%
Sexo	Femenino	119	90,83 %
	Masculino	12	9,16 %
Color de la piel	Blanca	84	64,1 %
	Negra	23	17,6 %
	Mestiza	24	18,3 %
Formas clínicas	ES difusa	72	55,0 %
	ES limitada	57	43,5 %
	ES superposición	2	1,5 %
ANA	ANA	84	63,3 %
	Anti SCL70	28	21,4 %
	Anti centrómero	7	5,3 %

ANA: anticuerpos antinucleares.

Fuente. Historias clínicas.

De acuerdo a las manifestaciones clínicas y viscerales las más frecuentes fueron las artralgias, seguida del fenómeno de *Raynaud* y los trastornos de la motilidad esofágica expresados clínicamente por la disfagia

La afectación de la piel de acuerdo a índice de *Rodnan*, modificado de acuerdo a los grados de la afectación cutánea y la sumatoria total, presentó una mediana de 12,0 con un valor máximo de 48 puntos en esta escala. No se asoció con la supervivencia de los pacientes, la edad al diagnóstico, aunque fuera menor la supervivencia entre los que tenían al diagnóstico más de 56 años (Tabla 2)

Tabla 2.-Distribución según afecciones clínicas

Afecciones clínicas	No. (%) n=131
Artralgias	111 (84,7 %)
Fenómeno de <i>Raynaud</i>	104 (79,4 %)
Afectación del esófago	86 (65,6 %)
Enfermedad pulmonar intersticial	54 (41,2 %)
Afectación muscular	48 (36,6 %)
Artritis	39 (29,8 %)
Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo	33 (25,2 %)
Arritmias cardíacas	19 (14,7 %)
Hipertensión arterial pulmonar	18 (13,7 %)
Derrame pericárdico	13 (9,9 %)
Malabsorción intestinal	9 (6,9 %)
Hipertensión arterial	7 (5,3 %)

Fuente. Historias clínicas.

Fallecieron un total de 18 pacientes, debido a causas asociadas a la enfermedad, es reconocida como causa más frecuente, la enfermedad pulmonar intersticial (neumopatía intersticial y fibrosis pulmonar) con 8 pacientes (40 %).

Tabla 3- Distribución de acuerdo a las causas de muertes asociadas a la enfermedad

Causas de muerte	No. (%) n=18
Enfermedad pulmonar intersticial (NI+FP)	8 (45 %)
Insuficiencia cardiaca	5 (28 %)
Sangramiento digestivo	2 (11 %)
Infección pulmonar	1 (6 %)
Hipertensión pulmonar	1 (6 %)
Crisis renal	1 (6 %)

Fuente. Historias Clínicas.

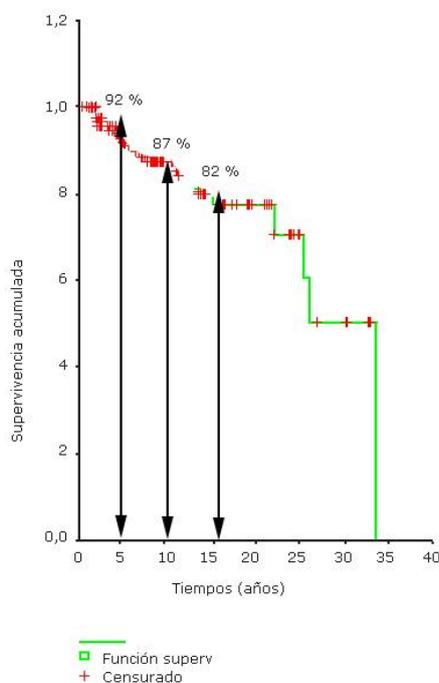


Fig 1- Se muestra la tasa de supervivencia global de los pacientes con ES, a los 5 años fue de 92 %, a los 10 años de 87 %, a los 15 años 80 %.

Las tasas por forma clínica se recogen en la tabla 4. En el caso de la ES difusa la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 89 %, a los 10 años 81 % y a los 15 años 63 %, mientras que para la ES limitada, las tasas fueron a los 5 años de 96 %, a los 10 años 91 %, y a los 15 años de 91 %, en pacientes con síndrome de superposición se encontró una supervivencia al año del 50 %. Estas diferencias de tasas entre las distintas formas clínicas fueron significativas desde el punto de vista estadístico ($p < 0,005$) la forma clínica limitada muestra una mayor supervivencia.

El sexo no fue una variable que se asociara significativamente con la supervivencia de los pacientes con ES en este estudio, tampoco la edad al diagnóstico

Dentro de las manifestaciones clínicas de la enfermedad se asociaron de manera estadísticamente significativa con la supervivencia la presencia de síndrome de malabsorción intestinal (p 0,003) y la hipertensión pulmonar (p 0,02).

Tabla 4- Supervivencia de los pacientes con esclerosis sistémica

Características	Supervivencia (%)			
	5 años	10 años	15 años	P
Supervivencia global	92 %	87 %	80 %	
ES gifusa	89 %	81 %	63 %	0,005*
ES gimitada	96 %	91 %	91 %	
Afección gisceral				
Hipomotilidad esofágica	92 %	84 %	74 %	0,406
Malabsorción intestinal	66 %	44 %		0,003*
Enfermedad pulmonar intersticial	97 %	89 %	74 %	0,465
Hipertensión pulmonar	88 %	81 %	36 %	0,022*

ES: Esclerosis sistémica

Se aprecian las variables independientes asociadas a la supervivencia. La presencia de una forma clínica limitada de la enfermedad se asocia a mayor supervivencia, es un factor protector, y la existencia de hipertensión pulmonar se asocia a mayor mortalidad.

Tabla 5- Variables independientes asociadas a la supervivencia

Variables	RR	IC de 95 de 95 %	P
Forma clínica limitada	0,044	0,003–0,676	0,025*
Hipertensión pulmonar	4,113	1,065–15,862	0,040*

Se identifican con probabilidades mayores de morir los pacientes que en su cuadro clínico presentan manifestaciones de hipertensión pulmonar, en el caso de esta última el riesgo relativo se incrementa por encima de cuatro veces. Por otra parte, es una variable protectora tener una forma clínica limitada.

Discusión

La supervivencia de la ES en los últimos años ha mejorado, al comparar las tasas que se reportaban en la década de los 70 del pasado siglo, cuando éstas a los 10 años eran tan bajas como el 50 %.⁽¹³⁾ Al tratarse de una enfermedad con una gran variabilidad clínica desde estados muy limitados con escasos síntomas y una enfermedad estable de buena evolución, hasta otros de evolución progresiva, rápida con deterioro visceral que puede conducir a la

muerte, hace que sea interesante identificar variables asociadas con la mortalidad para poder ajustar oportunamente acciones terapéuticas con las opciones disponibles.

La supervivencia en nuestra cohorte, incluyó 131 pacientes, concluido el estudio en 2018, a los 5, 10 y 15 años es de 92 %, 87 % y 82 % respectivamente, muy similar a la reportada en estudios recientes de 91,1 % y 87,8 % a los 5 y 10 años en China, existen un grupo de reportes de estudios realizados en varios países que la supervivencia a los 5 años oscila entre 96 y 85 % y a los 10 años entre 93 y 70 %.^(2,14,15,16) La supervivencia a los 10 años, reportada en el estudio es superior al 83,5 %, reportada como media, en un estudio que analizó reportes de varios países del mundo.⁽¹⁷⁾

Predominó el sexo femenino con un 90,8 %, se encontró similitud con otros reportes, este predominio de pacientes del sexo femenino es reportado en todas las series de enfermos con ES; en Asia se reporta presencia del sexo femenino en el 90,4 %, en Francia 79 %, en España 85,2 %, República Dominicana 73,1 %, en México 93 %.^(1,14,18,19,20) La influencia del sexo en la supervivencia es controversial^(1,18,21,22) a pesar de reportes que refieren al sexo masculino como variable asociada a mayor mortalidad,^(5,18) en nuestro estudio no se mostró asociación, las variaciones entre áreas geográficas es probable que tengan su influencia en la forma de expresión de la enfermedad y en el resultado de la misma.

La población cubana tiene un elevado mestizaje dado por la combinación de varias etnias, donde el mayor peso lo tiene la hispana con la africana, el mayor número de pacientes eran de color de piel blanco, el color de la piel no se asoció con la supervivencia, aunque existen estudios que han identificado formas más agresivas de la enfermedad en afrodescendientes.⁽¹⁸⁾

La forma de ESd fue más frecuente que la ESI; hay estudios en población de predominio caucásica en que predomina la forma de ESI,^(1,5,18) por otra parte, otros estudios de nuestra área geográfica, como mexicano y dominicano coinciden con nuestro resultado.^(19,20) La mayor identificación en nuestra cohorte de la ESd es congruente también con una mayor proporción en los estudios inmunológicos del autoanticuerpo anti Scl 70 asociado a esta forma clínica, también asociada a la existencia de EPI, como segunda manifestación visceral más frecuente, identificada también en el estudio como la principal causa de muerte. Un resultado que expresa el estudio es que la supervivencia es menor en los pacientes con ESd que en aquellos que tienen ESI, la diferencia es significativa.

La presencia de una elevada incidencia de EPI, no impacta en una reducción sustancial en las tasas de supervivencia de nuestra cohorte que se encuentran dentro de los rangos de algunas de las mejores publicadas en el mundo,^(2,14,15,16,17) es probable que la atención sistemática, protocolizada en consulta monotemática con una actuación multidisciplinaria en unión reumatólogos, imagenólogos y neumólogos repercutiera en una menor pérdida de la función pulmonar al realizar diagnósticos tempranos de esta manifestación de la enfermedad y con él la aplicación de opciones terapéuticas.

La EPI constituyó la principal causa de muerte, coincidió con lo reportado en otro estudio⁽²¹⁾ y las variables asociadas a mortalidad fueron la presencia de la forma difusa de la enfermedad, la presencia de mal absorción intestinal y la existencia de hipertensión arterial pulmonar.

El síndrome de malabsorción como variable asociada de manera independiente a mayor mortalidad ha sido reportado en un estudio en población asiática en los Estados Unidos.⁽²³⁾ El síndrome de malabsorción no es identificado con frecuencia en estudios de factores pronósticos como variable asociada a mortalidad; consideramos que es un resultado destacable del estudio, aunque se detectara solo en el análisis univariado, es la malabsorción y su impacto en la nutrición un aspecto considerado en reportes,^(24,25) que han señalado que la presencia de malabsorción introduce un 50 % de incremento de mortalidad a los 8,5 años; en nuestros casos es una alerta en el seguimiento de los enfermos que pudiera repercutir en su mejor supervivencia.

La variable independiente identificada en la investigación asociada a mortalidad fue la hipertensión arterial pulmonar; varios estudios coinciden que ella es el más fuerte predictor de mortalidad en la ES.^(5,26,27) La forma limitada de la enfermedad constituyó un factor protector en cuanto a mortalidad, la asociación de esta forma con la presencia de anticuerpos anticentrómero es reconocida e identificada como variable asociada a mayor supervivencia⁽¹⁸⁾

La segunda causa de muerte identificada fue la insuficiencia cardiaca, síndrome asociado a la enfermedad vascular aterosclerótica, es una posibilidad su desarrollo en los pacientes con esta enfermedad inflamatoria con elevada participación vascular; estudios han mostrado que una vez controlados los factores de riesgo clásico, la propia enfermedad se comporta como factor de riesgo de enfermedad coronaria.^(18,28)

Solo un caso falleció por crisis renal; el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueadores del receptor han conducido a que esta complicación disminuya en estos pacientes En nuestra cohorte no se encontró como causa de muerte la malignidad la cual si es reportada en otras series como una causa no atribuible a la propia enfermedad, será necesario incrementar el tiempo de observación de la cohorte, pues hay referencias que el riesgo de cáncer en la enfermedad se encuentra incrementado entre 1 y 5 veces.^(14,18)

El estudio tiene la particularidad de realizarse en un solo centro, el cuál recibe pacientes de todo el país que por su complejidad son enviados a este centro; Los autores de las investigación analizaron como una de las limitaciones lo constituyen que no se tuvieron en cuenta los estudios funcionales respiratorios por limitación en su disponibilidad en toda la muestra y tampoco se consideró la repercusión de los tratamientos utilizados.

Se concluye que se muestran las tasas de supervivencia, se identificó como causa de muerte más frecuente la EPI, como variable independiente asociada a la mortalidad la presencia de HAP y a la ESI como factor protector de la misma.

Referencias bibliográficas

1. Simeon Aznar CP, Fonollosa Pla V, Carles TV, Espinosa Garriga G, Campillo Grau M, Casals Ramos M, *et al.* Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: survival, prognostic factors, and causes of death. *Medicine* 2015;94(43):e1728. DOI : <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001728>

2. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir Guzman A, *et al.* Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1897-905. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211448>
3. Chung L, Utz PJ. Antibodies in scleroderma: direct pathogenicity and phenotypic associations. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6:156-63. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11926-004-0061-9>
4. Rubio Rivas M, Royo C, Simeon CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:208-19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.010>
5. Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, Rabusa C, *et al.* Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1067-77. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40027>
6. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, *et al.* Prediction of pulmonary complications and Survival in SSc. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1625-35. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.38390>
7. Zhang S Z, Xu D, Li MT, Hou Y, Wang Q, Tian Z, *et al.* Telangiectasia as a potential clinical marker of microvascular lesions in systemic sclerosis patients from EUSTAR data in China. *Clin Exp Rheumatol* 2015 [acceso: 18/02/2020];33(4Suppl 91):106-10. Disponible en: [Epub. PMID: 26005882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26005882/).
8. Broen JC, Radstake TR, Rossato. The role of genetics and epigenetics in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014;10:671-81. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.128>
9. Steen V, Domsic RT, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. A clinical and serologic comparison of African- American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012,64(9):2986-94. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.34482>
10. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23:581-90. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780230510>
11. 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: ACR/EULAR classification criteria for SSc. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2737-47 DOI: <https://doi.org/10.1002/art.38098>
12. Le Roy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TAJr, *et al.* Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15:202-5.
13. Bennett R, Bluestone R, Holt PJ, Bywaters EG. Survival in scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 1971;64 30:581-8. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.30.6.581>
14. Hu S, Hou Y, Wang Q, Li M, Xu D, Zeng X. Prognostic profile of systemic sclerosis: analysis of the clinical EUSTAR cohort in China. *Arthritis Res Ther.* 2018,20:235. DOI : <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1735-4>

15. Poormoghim H, Andalib E, Jalali A, Gadheri A, Gorbannia A, Mojtabavi N. Survival and causes of death in systemic sclerosis patients: a single center registry report from Iran. *Rheumatol Int.* 2016;36(7):925-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3475-6>
16. Wangkaew S, Prasertwitayakij N, Phrommintikul A, Puntana S, Euathrongchit J. Causes of death, survival and risk factors of mortality in Thai patients with early systemic sclerosis: inception cohort study. *Rheumatol Int.* 2017;37(12):1-8. DOI : <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3846-7>
17. Ferri C, Sebastiani M, Monaco AL, Ludici M, Furini F, Giuggioli D, *et al.* Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients' population and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014;13(10):1026-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.029>
18. Pookerbox MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, *et al.* *Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature.* *Arthritis Research Therapy.* 2019;21:86. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1867-1>
19. Gottschalk P, Vásquez R, López PD, Then J, Tineo C, Loyo E. Esclerodermia en el Caribe: características en una serie de casos dominicana. *Reumatol Clin* 2014;10(6):373-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.01.011>
20. Cruz Domínguez MP, Casarrubias Ramírez M, Gasca Martínez V, Maldonado García C, Carranza Muleiro RA, Medina G, *et al.* Cuestionario de funcionalidad para esclerosis sistémica (SySQ): validación en español del original en alemán y su relación con la enfermedad y la calidad de vida. *Reumatol Clin* 2019;15(5):282-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.09.001>
21. Li X, Guan Quian YU, Liu NA, Mu R, Zuo YU, Guo Chun W, *et al.* Survival rate, causes of death, and risk factors in systemic sclerosis: a large cohort study. *Clinical Rheumatology* 2018;37:3051-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4291-z>
22. Freire M, Rivera A, Sopeña B, Tolosa Vilella C, Guillen del Castillo A, Colunga Arguelles D, *et al.* Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(Suppl. 106): 89-97. Disponible en: Epub 2017. PMID: 28980905.
23. Melody P, Dontsi M, Postlethwaite D, Kesh S, Simard JF, Florentino D, *et al.* Increased Mortality in Asians with Systemic Sclerosis in Northern California. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(4):197-206. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr2.11126>
24. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2437-44. DOI: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200011\)43:11<2437:AID-ANR10>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437:AID-ANR10>3.0.CO;2-U)
25. Jaovisidha K, Csuka ME, Almagro UA, Soergel KH. Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34:689-702. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2004.08.009>
26. Joven BE, Almodovar, 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* 2010;39:285-93. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.06.002>

27. Lefevre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2412-23. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.38029>
28. Hashimoto A, Tejima S, Tono T. Predictors of survival and causes of death in Japanese patients with systemic sclerosis. *JR Hematol.* 2001;38(9):1931-9. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.100298>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro.

Curación de datos: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro, Andrea María Zea González.

Análisis formal: Araceli Chico Capote, Teddy Osmin Tamargo Barbeito, Miguel Hernán Estévez del Toro.

Adquisición de fondos:

Investigación: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro, Andrea María Zea González, Elena Kokuina.

Metodología: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro.

Administración del proyecto: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro.

Recursos: Miguel Hernán Estévez del Toro

Software: Teddy Osmin Tamargo Barbeito

Supervisión: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro.

Validación: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro, Elena Kokuina.

Visualización: Araceli Chico Capote.

Redacción del borrador original: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro, Elena Kokuina.

Redacción, revisión y edición: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro.