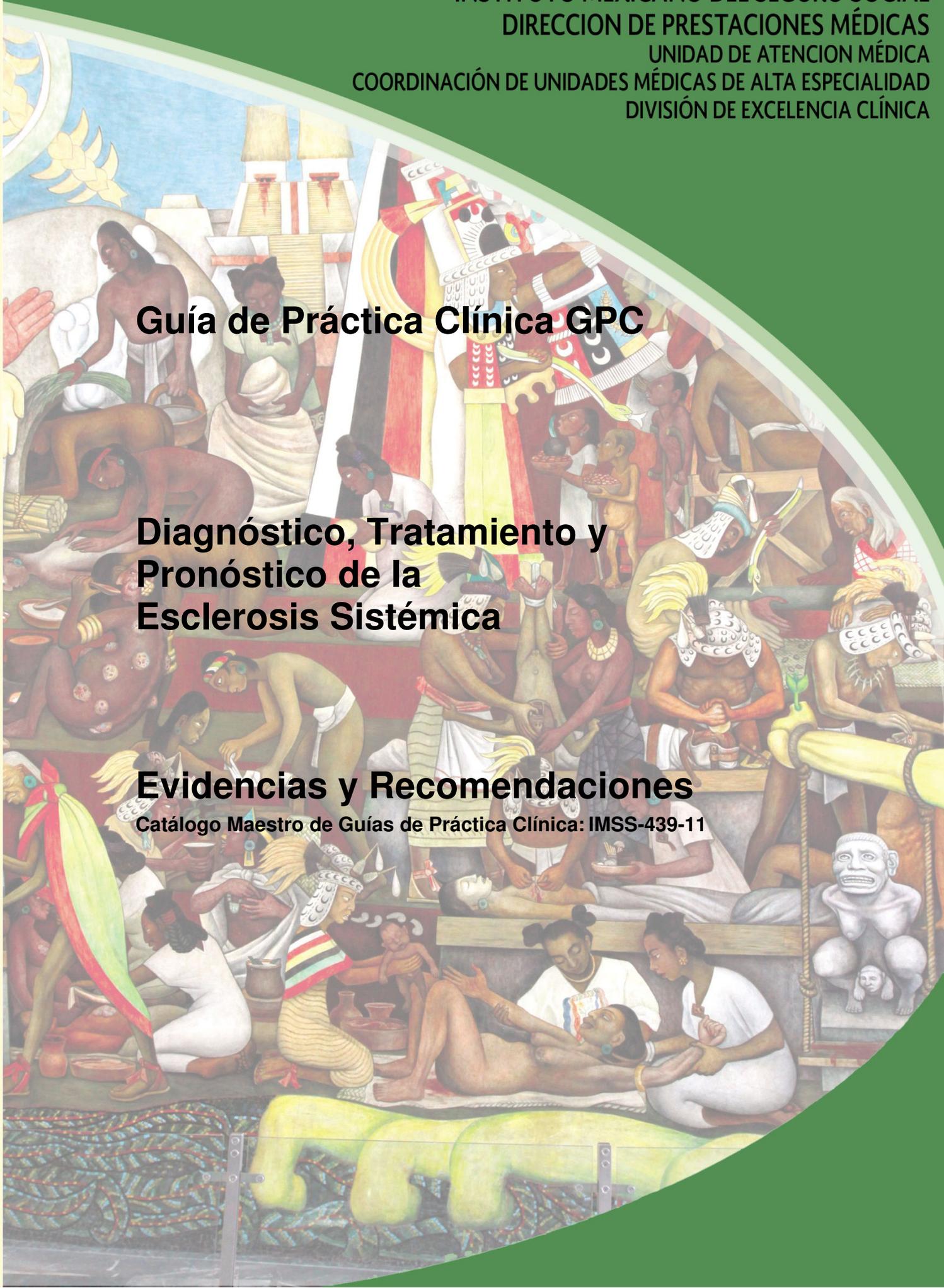


Guía de Práctica Clínica GPC

Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Esclerosis Sistémica

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-439-11





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

MTRO. DANIEL KARAM TOUMEH

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. SANTIAGO ECHEVARRÍA ZUNO

TITULAR DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. FERNANDO JOSÉ SANDOVAL CASTELLANOS

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DR. ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

DR LEOPOLDO CANDELAS MONDRAGÓN

COORDINADORA DE EDUCACIÓN

DR. SALVADOR CASARES QUERALT

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

DR. ÁLVARO JULIÁN MAR OBESO

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

DRA. IRMA HORTENSIA FERNÁNDEZ GÁRATE

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

DR. VICTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por IMSS
© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
División de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Esclerosis Sistémica**. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/gpc.htm>

CIE-10: (M34) Esclerosis sistémica
 GPC: Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Esclerosis Sistémica

AUTORES Y COLABORADORES

Coordinadores:

Dr. Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna/Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas "Médicos División de Excelencia Clínica	CUMAE
--------------------------	-------------------------------	--------------------------------------	--	-------

Autores :

Dr. Alfredo Campaña Parra	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito HGR 20 Tijuana Baja California	Colegio Mexicano de Reumatología
Dra. Gabriela Jardines de la Luz	Medicina Interna	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito HGZ/UMAA 48 San Pedro Jalpa Distrito Federal	Colegio Mexicano de Medicina Interna
Dr. Roberto Peralta Juárez	Medicina Interna/Infectología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito HGZ 24 Veracruz Norte	Colegio Mexicano de Medicina Interna
Dra. Silvia Sánchez Alonso	Medicina Interna/Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito HGZ 20 "La Margarita" Puebla, Puebla	Colegio Mexicano de Medicina Interna
Dra. Patricia Yáñez Sánchez	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito UMAE Pediatría C.M.N. Siglo XXI	Colegio Mexicano de Reumatología

Validación interna:

Dra. Olga Lidia Vera Lastra	Medicina Interna/Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefa de Servicio de Medicina Interna de UMAE HE CMN "La Raza"	Colegio Mexicano de Reumatología
Dra. María del Pilar Cruz Domínguez	Medicina Interna	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAЕ HE CMN "La Raza"	Colegio Mexicano de Medicina Interna

Validación externa:

Dr. <Nombre>	<Especialidad>	<Institución>	<Cargo/Unidad>	<Academia>
--------------	----------------	---------------	----------------	------------

ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES	4
1. CLASIFICACIÓN.	6
2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA.....	7
3. ASPECTOS GENERALES.....	8
3.1 ANTECEDENTES	8
3.2 JUSTIFICACIÓN	9
3.3 PROPÓSITO	9
3.4 OBJETIVOS DE ESTA GUÍA	10
3.5 DEFINICIÓN.....	11
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	12
4.1 DIAGNOSTICO CLÍNICO.....	13
4.1.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA	13
4.2 DIAGNÓSTICO.....	14
4.2.1 PRINCIPALES SIGNOS Y SÍNTOMAS	14
4.3 CAPILAROSCOPIA EN ESCLEROSIS SISTEMICA	28
4.3.1 UTILIDAD CLÍNICA	28
4.4 AUTOANTICUERPOS ESPECÍFICOS	31
4.4.1 IMPORTANCIA CLÍNICA	31
4.5 CRISIS RENAL EN ESCLERODERMIA	33
4.5.1 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.....	33
4.6 ÚLCERAS DIGITALES	41
4.6.1 TRATAMIENTO	41
4.7 HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL	43
4.7.1 TRATAMIENTO	43
4.8 SOBREVIDA Y CAUSAS DE MUERTE.....	51
4.8.1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON MORTALIDAD	51
4.9 CRITERIOS DE REFERENCIA	54
4.9.1 TÉCNICO- MÉDICOS	54
5. ANEXOS.....	57
5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	57
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	59
5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD.....	61
5.4 MEDICAMENTOS	68
5.5 ALGORITMOS	75
6. GLOSARIO.	79
7. BIBLIOGRAFÍA.	80
8. AGRADECIMIENTOS.....	89
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	90

1. CLASIFICACIÓN.

Catálogo Maestro: IMSS-439-11	
Profesionales de la salud.	Reumatólogo, Médico Internista,
Clasificación de la enfermedad.	CIE-10: (M34) Esclerosis sistémica
Categoría de GPC.	Primer nivel, segundo nivel y tercer nivel de atención
Usuarios potenciales.	Medicina Familiar, Médico Internista, Reumatólogo, Cardiólogo, Nefrólogo, Dermatólogo, Neumólogo, Gastroenterólogo, Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Cirujano Plástico, Cirujano Maxilofacial y Medicina Física y Rehabilitación.
Tipo de organización desarrolladora.	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco.	Pacientes mayores de 18 años de edad
Fuente de financiamiento / patrocinador.	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas.	Biometría hemática completa, recuento de reticulocitos, frotis de sangre periférica, velocidad de sedimentación globular, creatinina sérica, examen general de orina, bilirrubinas, deshidrogenasas láctica, transaminasas, cuantificación de albumina en orina de 24 horas, depuración de creatinina en orina de 24 horas. Anticuerpos antinucleares, anticuerpos antientromero, anticuerpos anti-topoisomerasa-1, radiografía de tórax, electrocardiograma, tomografía computada de alta resolución de tórax, capilaroscopia, endoscopia de tubo digestivo alto, ultrasonido renal, colonoscopia, ecocardiograma transtorácico/dopler, biopsia renal, coronariografía, pruebas de función respiratoria.
Impacto esperado en salud.	Diagnóstico temprano, mejorar la calidad de vida, mejorar la sobrevida, uso razonado de estudios de laboratorio e imagen.
Metodología*.	Proceso mixto: Adopción de guías de práctica clínica y elaboración de guía de nueva creación: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor, de acuerdo con la escala utilizada, selección o elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada.
Método de validación y adecuación.	Enfoque de la GPC: Responder preguntas clínicas mediante la adopción de guías y/o enfoque a preguntas clínicas mediante la revisión sistemática de evidencias en una guía de nueva creación Elaboración de preguntas clínicas. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda: Pubmed, Cochrane, Tripdatabase, NICE, National Guideline Clearinghouse, National Library of Guidelines Revisión sistemática de la literatura: Búsquedas mediante bases de datos electrónicas. Búsqueda de guías en centros elaboradores o ó compiladores. Búsqueda en páginas Web especializadas Búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales revisadas: 176 Guías seleccionadas: 2 Revisiones sistemáticas y meta-análisis: 8 Ensayos clínicos: 23 Prospectivos:16 Retrospectivos:24 Transversales:27 Reporte de casos: 6 Revisiones narrativas: 62 Consensos, recomendaciones. 8
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda: <institución que validó el protocolo de búsqueda>. Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: institución que validó por pares Revisión institucional: Instituto Mexicano del Seguro Social Validación externa: Verificación final:
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro	IMSS-439-11
Actualización	Fecha de publicación: 30/06/2011. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE DIRIGIR SU CORRESPONDENCIA A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA, CON DOMICILIO EN DURANGO No. 289 Piso 2^a, Col. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06700, TELÉFONO 52 86 29 95.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles es la utilidad clínica y exactitud diagnóstica de los principales sistemas de Clasificación de la Esclerosis sistémica?
2. ¿Cuáles son los principales signos y síntomas que establecen el diagnostico de esclerosis sistémica?
3. ¿Cuáles son los estudios de imagen invasivos y no invasivos que permiten fundamentar enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica?
4. ¿Cuál es la utilidad clínica de la capilaroscopia en la esclerosis sistémica?
5. ¿Qué papel desempeñan los autoanticuerpos específicos de esclerosis sistémica en el pronóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad?
6. ¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de crisis renal en esclerodermia?
7. ¿Cuáles son los hallazgos clínicos y de laboratorio que hacen sospechar el desarrollo de la crisis renal hipertensiva y crisis renal normotensa?
8. ¿Cuáles son las intervenciones farmacológicas de primera elección en la crisis renal?
9. ¿Cuáles son los factores pronóstico y de desenlace en el paciente con crisis renal?
10. ¿Cuáles son las intervenciones farmacológicas de primera elección en el tratamiento de las úlceras digitales?
11. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico que ha demostrado mayor eficacia en el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune, sistémica, crónica y multifactorial, de etiología desconocida, caracterizada por un proceso fibrótico anormal, alteración microvascular y activación del sistema inmune. Se manifiesta por engrosamiento y fibrosis de la piel; fenómeno de Raynaud, manifestaciones músculo esqueléticas; compromiso de órganos internos, entre los que se incluyen el tracto gastrointestinal, pulmón, corazón y riñón; así como de la presencia de anticuerpos específicos. La prevalencia e incidencia mundial de la ES, es heterogénea debido a variaciones geográficas, étnicas, raciales, factores ambientales y factores genéticos (Mayes MD, 2003/Rojas-Serrano J, 2006/Galluccio F, 2011). Con base en los hallazgos de una revisión sistemática, se estima que la prevalencia de la ES tiene un rango de 7 a 489 por millón, mientras que la incidencia tienen un rango de 0.6 a 122 millón (Chiffot H, 2008).

La ES ocurre con mayor frecuencia en mujeres, en particular en mujeres jóvenes en edad reproductiva, en una relación mujer:hombre de 3-12:1. La incidencia alcanza un pico máximo entre la quinta y la sexta décadas de la vida (Chiffot H, 2008). La forma más común de clasificación incluye a la enfermedad cutánea limitada (aproximadamente 60%) y la enfermedad cutánea difusa (35% de los casos). La presentación difusa se caracteriza por una progresión rápida de fibrosis cutánea, afección proximal de extremidades, tronco y cara, así como a un compromiso visceral precoz, enfermedad pulmonar intersticial, curso grave de la enfermedad y asociación con el autoanticuerpo antitopoisomerasa 1 (Scl-70); mientras que la enfermedad limitada, tiene una progresión lenta, fibrosis limitada a distal (manos, pies y cara), compromiso visceral tardío, hipertensión arterial pulmonar, presencia del autoanticuerpo anticentrómero y un mejor pronóstico. (Hinchcliff M, 2008)

Hasta el momento, los criterios de clasificación propuestos para ES, tienen limitaciones respecto a su exactitud diagnóstica y en su desempeño para detectar la enfermedad en etapas tempranas de la enfermedad, previo al daño establecido en diferentes órganos (Masi AT, 1980/LeRoy EC, 2001). Recientemente, se han propuesto criterios preliminares para establecer el diagnóstico temprano de ES, entre los que se incluyen: Fenómeno de Raynaud, dedos tumefactos con tendencia a esclerodactilia, capilaroscopia anormal con patrón de esclerodermia, anticuerpos anticentrómero y anti-topoisomerasa 1. (Avouac J, 2011)

En la actualidad, la sobrevida general del paciente con ES, ha mejorado significativamente, siendo del 90% a los 5 años y del 82% a los 10 años (Al-Dhaher F, 2010), lo cual es resultado de un diagnóstico oportuno, identificación temprana de complicaciones y afección de órgano mayor (Nihtyanova SI, 2010), así como del empleo de intervenciones terapéuticas eficaces y seguras, que han demostrado modificar el curso de la enfermedad, entre los que se incluyen fármacos que previenen el daño vascular, agentes antifibróticos e inmunomoduladores e inmunodepresores. (Medrano- Ramírez G, 2006/Bournia VK, 2009)

3.2 JUSTIFICACIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad multisistémica, caracterizada por un curso impredecible, elevada mortalidad y resistencia al tratamiento, que produce deterioro en la calidad de vida, discapacidad funcional y depresión. (Thombs BD, 2007/Hudson M, 2009/Galluccio F, 2011). Este escenario clínico, destaca la importancia de establecer un diagnóstico temprano de la afección orgánica, identificar pacientes con incremento en el riesgo de presentar progresión de la enfermedad y proporcionar un tratamiento oportuno y eficaz. (Kowal- Bielecka O, 2009/Avouac J, 2011)

La sobrevida de los pacientes con ES se ve afectada en forma negativa por distintos factores clínicos y serológicos. Existe evidencia de que la esclerosis sistémica difusa, el involucro cardiaco, renal, pulmonar, la presencia de hipertensión y la presencia de anticuerpos antitopoisomerasa 1, son factores que incrementan el riesgo de mortalidad (Ioannidis J, 2005/Al-Daher F, 2010/Joven BE, 2010)

Con base en las dificultades inherentes a una detección y diagnóstico oportuno de la enfermedad, la afección multi-orgánica, el incremento en la prevalencia de aterosclerosis en esta población, así como de la importancia en la elección del tratamiento más apropiado, se pone de manifiesto la necesidad de conocer y comprender el curso de la enfermedad, identificar factores de mal pronóstico, investigar las principales complicaciones que limitan la sobrevida y establecer un trabajo coordinado con distintas especialidades médicas debido al carácter sistémico de esta enfermedad. (Matucci-Cerinic M, 2009/ Au K, 2011)

3.3 PROPÓSITO

En el presente documento, un grupo de profesionales de la salud, encargados de la atención integral de pacientes con esclerosis sistémica, proporcionan recomendaciones razonadas y sustentadas en la mejor evidencia científica disponible, respecto al diagnóstico oportuno, tratamiento eficaz y pronóstico de la esclerosis sistémica, con el objetivo de lograr un impacto positivo en la salud de los pacientes, coadyuvar a limitar el desarrollo de complicaciones, reducir la variabilidad de la práctica clínica respecto al manejo, control y seguimiento de los pacientes, así como ser un instrumento de apoyo en la toma de decisiones que permitan otorgar una atención médica integral, homogénea, con calidad, equidad y eficiencia.

La implementación de estas recomendaciones favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y la comunidad, aspecto que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.4 OBJETIVOS DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica: Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la esclerosis sistémica, forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer, segundo y tercer nivel de atención, un conjunto de recomendaciones con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. Conocer la exactitud diagnóstica y utilidad de los criterios de clasificación de la esclerosis sistémica.
2. Identificar los principales signos y síntomas de la esclerosis sistémica.
3. Identificar los principales estudios de imagen invasivos y no invasivos que se deben solicitar en el paciente con ES y afección gastrointestinal, renal y pulmonar.
4. Conocer la utilidad clínica de la capilaroscopia en la esclerosis sistémica.
5. Conocer el papel que desempeñan los auto anticuerpos específicos de ES respecto al diagnóstico, tratamiento, pronóstico y seguimiento de la enfermedad.
6. Identificar los factores de riesgo para desarrollar crisis renal típica y normotensa asociada a esclerosis sistémica.
7. Conocer e identificar los hallazgos clínicos y de laboratorio de la crisis renal en pacientes con esclerosis sistémica
8. Identificar las intervenciones terapéuticas de primera elección en el manejo de la crisis renal.
9. Identificar los factores de riesgo que determinan el desenlace en el paciente con crisis renal.
10. Determinar las intervenciones farmacológicas de primera elección en el tratamiento de las úlceras digitales.
11. Identificar las intervenciones terapéuticas que han demostrado mayor eficacia y seguridad en el manejo de la crisis renal, hipertensión arterial pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.5 DEFINICIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad crónica autoinmune y sistémica de etiología desconocida que causa un daño microvascular extenso y excesivo depósito de colágeno en la piel y órganos internos. Su presentación es infrecuente pero con alteraciones severas caracterizados por un alto nivel de heterogeneidad clínica, curso impredecible, alta mortalidad y resistencia al tratamiento.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	1a [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.1 DIAGNOSTICO CLÍNICO

4.1.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>Los criterios preliminares de clasificación de la esclerosis sistémica propuestos por Masi AT y cols., reconocen a pacientes con daño orgánico crónico o establecido. Requieren la presencia de un criterio mayor ó 2 o más criterios menores). La especificidad de estos criterios es del 98%. (ver cuadro I)</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Masi AT, 1980</i></p>
	<p>Los criterios preliminares de clasificación de la ES propuestos por el Colegio Americano de Reumatología tienen una pobre utilidad clínica en pacientes con enfermedad cutánea limitada o en etapas tempranas de la enfermedad.</p>	<p>III/IV (E. Shekelle) <i>Hudson M, 2010</i> <i>Hachulla E, 2011</i></p>
	<p>LeRoy y Medsger, propusieron criterios de la clasificación para el diagnóstico temprano de esclerosis sistémica. Incluyen como criterio mayor la presencia de Fenómeno de Raynaud e incorporan la presencia de autoanticuerpos específicos y anormalidades en capilaroscopia. Estos criterios pretenden identificar la enfermedad antes de que ocurra el involucro cutáneo (esclerosis sistémica limitada). (ver cuadro II)</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>LeRoy, 2001</i></p>

E

Existen criterios preliminares para establecer el diagnóstico temprano de ES (European League Against Rheumatism) [EULAR] Scleroderma Trial and Research [EUSTAR]), en los que se incluyen variables clínicas, vasculares y serológicas, particularmente Fenómeno de Raynaud, edema de dedos con tendencia a esclerodactilia, capílaroscopia anormal con patrón de esclerodermia y anticuerpos anticentrómero y anti-topoisomerasa-I positivos (ver cuadro III).

IV
(E. Shekelle)
Avouac J, 2011

E

En la actualidad no existe una prueba diagnóstica específica para la ES, por lo que la enfermedad se diagnostica con base en la presencia de un conjunto de signos y síntomas clínicos.

IV
(E. Shekelle)
Castro SV, 2010

R

Los criterios preliminares de clasificación de la esclerosis sistémica, no tienen la intención de establecer el diagnóstico de esclerosis sistémica en el paciente individual, sino que pretenden establecer enfermedad definida en grupos de pacientes de distintos centros, favorecer la comparación entre ellos e interpretar de forma correcta los resultados derivados de estudios de investigación clínica.

D
(E. Shekelle)
Masi AT, 1980
LeRoy, 2001

4.2 DIAGNÓSTICO

4.2.1 PRINCIPALES SIGNOS Y SÍNTOMAS

4.2.1.1 ESTUDIOS DE LABORATORIO, GABINETE E IMAGEN

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Las manifestaciones clínicas características de la ES incluyen: Fenómeno de Raynaud y alteraciones cutáneas (engrosamiento y endurecimiento de la piel). La extensión de la afección cutánea clasifica a la enfermedad como limitada (respeto área proximal de extremidades y tronco, presenta curso insidioso, mayor frecuencia de hipertensión arterial pulmonar) o difusa (involucra extremidades proximales y/o tronco, curso progresivo, involucro afección a otros órganos). (ver cuadro IV)

III/IV
(E. Shekelle)
Walker UA, 2007
Krieg T, 2009
Boueiz A, 2010

R

Una vez establecido el diagnóstico clínico de ES, lo primordial es detectar precozmente la presencia de afectación visceral.

D
(E. Shekelle)
Hinchcliff M, 2008

E

El grado de engrosamiento cutáneo depende del subtipo y el tiempo de evolución de la enfermedad. En la fase temprana de la enfermedad, la inflamación difusa de los dedos y manos, puede preceder el engrosamiento cutáneo. Otras manifestaciones cutáneas y musculo esqueléticas incluyen: piel brillante, áreas hipo e hiperpigmentadas (lesiones en sal y pimienta), alopecia, calcinosis cutánea, miopatía, teleangiectasias en cara, mucosa oral, pecho y manos. En la fase crónica, se puede observar: esclerodactilia, limitación para la apertura bucal, adelgazamiento y retracción de los labios, arrugas verticales alrededor de la boca, úlceras digitales dolorosas (hasta en el 50% de los casos), afección tendinosa, contracturas de flexión y osteólisis.

IV
(E. Shekelle)
Hinchcliff M, 2008
Shah AA, 2008
Krieg T, 2009

E

El fenómeno de Raynaud, es la manifestación clínica más común de ES, ocurre en > 95% de los pacientes. Los dedos de los pacientes pueden cambiar de un color blanco (isquemia), a azul violáceo (desoxigenación) y rojo (reperusión). El fenómeno puede ser precipitado por exposición a temperaturas bajas o estrés emocional.

IV
(E. Shekelle)
Hinchcliff M, 2008

E

Debido al carácter sistémico de la enfermedad, la ES también puede involucrar pulmón, riñón, circulación periférica, sistema músculo esquelético, tracto gastrointestinal y corazón.

IV
(E. Shekelle)
Boueiz A, 2010

E

Después de la piel, el tracto gastrointestinal es el órgano más afectado, con una frecuencia del 75 al 90%. El esófago se afecta en un 90%, seguido del área anorrectal (50-70%), gástrico (40-70%), colon (10-50%) e intestino delgado (40%). (ver cuadro V)

IV
(E. Shekelle)
Vera-Lastra O, 2006

E

La dismotilidad esofágica es la manifestación gastrointestinal (GI) más común en ES y una de las complicaciones más frecuentes es la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Las manifestaciones GI en la ES son resultado de la fibrosis y puede afectar la motilidad, la digestión, la absorción de nutrientes y la excreción.

III/IV
(E. Shekelle)

Di Ciaula A, 2008
Forbes A, 2008

E

El tratamiento de la ERGE en la ES, es importante para: aliviar los síntomas de acidez, reducir las cicatrices en tercio distal de esófago que eventualmente puede producir estenosis, impedir el posible desarrollo de la metaplasia celular en la unión gástrico esofágica (esófago de Barrett), que aumenta el riesgo de cáncer de esófago y, reducir la contribución potencial a la inflamación de los pulmones por aspiración de contenido gástrico inadecuado que pueda promover la cicatrización y fibrosis del tejido pulmonar.

Ia
(E. Shekelle)

Sallam H, 2006

E

El esófago de Barrett es relativamente común en pacientes con ES que tienen manifestaciones esofágicas. La incidencia estimada es de 6.8 a 12.7% en comparación con el riesgo de la población general de < 1%.

III
(E. Shekelle)

Wipff J, 2005

R

Para el diagnóstico de las manifestaciones esofágicas, se debe realizar radiografías con bario, manometría esofágica, endoscopia y pH-metría. La manometría esofágica es el estándar para evidenciar la hipomotilidad esofágica, con disminución del esfínter esofágico inferior (EEI) y la amplitud de las contracciones. Estas anomalías producen un retraso en el vaciamiento esofágico que afecta principalmente los dos tercios distales del esófago.

A
(E. Shekelle)

Sallam H, 2006

R

Ante el paciente con ES que desarrolla esófago de Barrett, se recomienda realizar seguimiento mediante endoscopia cada 2-3 años, siempre y cuando no existe evidencia de displasia.

B
(E. Shekelle)

Sampliner RE, 2002

R

La piedra angular en el tratamiento de la dismotilidad esofágica, incluye: dieta, cambios en estilo de vida y los medicamentos. Es esencial el uso de inhibidores de la bomba de protones. La elección del agente procinético depende de la condición del paciente y la extensión de la dismotilidad gastrointestinal: metoclopramida (para todo el intestino), la domperidona (para el estómago y el intestino delgado) y eritromicina (para el estómago). La octreotida es eficaz sólo para alteración de la motilidad del intestino delgado y se puede utilizar en combinación con procinéticos.

A
(E. Shekelle)

Sallam H, 2006
Janiak P, 2007

R

Los inhibidores de la bomba de protones deben ser utilizados para la prevención del reflujo gastroesofágico asociado a ES, úlcera esofágica y estenosis.

B
(E. Shekelle)

EULAR; 2009

R

La administración de procinéticos se deben utilizar para el manejo de trastornos sintomáticos de la motilidad (disfagia, la ERGE, saciedad precoz, distensión abdominal, psuedoobstrucción, gastroparesia)

C
(E. Shekelle)

EULAR, 2009

E

Las principales manifestaciones gástricas en la ES, incluyen la dismotilidad manifestada por gastroparesia y las anomalías vasculares como las telangiectasias y el estómago en sandía. La hemorragia de tubo digestivo debido a ectasia vascular incrementa la morbi-mortalidad del paciente.

IV
(E. Shekelle)

Forbes A, 2008
Vera-Lastra O, 2006

E

La gastroparesia produce un vaciamiento gástrico retardado que se manifiesta por saciedad temprana y distensión gástrica con estimulación del centro de la saciedad. La distensión gástrica produce dolor en el epigastrio, náuseas y vómito por estimulación del parasimpático.

IV
(E. Shekelle)

Forbes A, 2008
Vera-Lastra O, 2006

R

Los procinéticos, como la metoclopramida (antagonista de la dopamina), la domperidona (bloqueador de los receptores (D2) de la dopamina) y la eritromicina (agonista de la motilina), están indicados si se documenta vaciamiento gástrico retardado.

A
(E. Shekelle)

Sallam H, 2006

E

La cirrosis biliar primaria (CBP) es la manifestación hepática más común en la ES. La frecuencia de ES y CBP es del 5-10%, en especial el síndrome de CREST. La coexistencia de ES y CBP, se denomina síndrome de Reynolds.

III/IV

(E. Shekelle)

Rigamonti C, 2006

Vera-Lastra O, 2006

E

En la ES, las principales manifestaciones clínicas intestinales son: el síndrome de absorción intestinal deficiente y la diarrea por sobrecrecimiento bacteriano; también puede haber pseudoobstrucción intestinal y neumatosis intestinal que puede condicionar neumoperitoneo. Por otra parte la constipación intestinal grave produce impacto fecal y es una de las manifestaciones más importantes del intestino grueso, otras son el megacolon, los divertículos de boca ancha y el prolapso rectal.

III/IV

(E. Shekelle)

Franck-Larsson K, 2009

Forbes A, 2008

Vera-Lastra O, 2006

Attar A, 2002

R

Ante la ausencia de ensayos clínicos específicos, los expertos consideran que cuando la mala absorción es causada por el sobrecrecimiento bacteriano, la rotación de antibióticos puede ser útil en pacientes con esclerosis sistémica.

D

(E. Shekelle)

EULAR, 2009

E

En la ES, la prevalencia de enfermedad cardíaca clínicamente evidente es del 10%. Las manifestaciones incluyen disnea, palpitaciones, dolor precordial, síncope y datos de insuficiencia cardíaca derecha.

Ia

(E. Shekelle)

Ioannidis J, 2005

E

La prevalencia de la enfermedad pericárdica clínica en la ES, se ubica entre el 5 y el 16%, mientras que en los estudios de necropsia varía entre el 33 y el 77.5%.

III

(E. Shekelle)

Thompson AE, 1998

Byers RJ, 1997

E

La presencia de síntomas y signos de enfermedad cardíaca en el paciente con ES, constituyen un signo de mal pronóstico y predice una disminución de la supervivencia. La enfermedad cardíaca en ES se ha asociado con 70% de mortalidad a 5 años.

III/IV

(E. Shekelle)

Ferri C, 2002

Al-Dhafer F, 2010

Champion HC, 2008

E

La afección cardíaca se relaciona con isquemia focal repetida que conduce a fibrosis miocárdica y lesiones irreversibles. Es común observar disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo así como disfunción ventricular derecha.

III/IV

(E. Shekelle)

*Meune C, 2008
Allanore Y, 2010*

E

La fibrosis miocárdica en parches, distribuida en ambos ventrículos, es la afección típica de la ES.

IV

(E. Shekelle)

Deswal A, 1996

E

Las arritmias más frecuentes en el paciente con ES, son las extrasístoles ventriculares; con menor frecuencia se observan extrasístoles auriculares, taquicardias supraventriculares y alteraciones de la conducción AV e intraventricular.

IV

(E. Shekelle)

Silveira-Torre LH, 2006

E

La resonancia es un estudio de imagen fiable y sensible para diagnosticar involucro cardíaco en el paciente con ES. En comparación con la ecocardiografía, la resonancia magnética parece proporcionar información adicional mediante la visualización de la fibrosis miocárdica e inflamación.

III

(E. Shekelle)

Hachulla AL, 2009

E

La prevalencia de disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de eyección < 55%) en la ES, es del 5.4%.

III

(E. Shekelle)

Allanore Y, 2010

E

La edad, sexo masculino, úlceras digitales, miositis y la afección pulmonar, son factores independientes asociados a un incremento en la prevalencia de disfunción del ventrículo izquierdo.

III

(E. Shekelle)

Allanore Y, 2010

E

Los hallazgos ecocardiográficos más frecuentemente identificados en una cohorte de pacientes con ES, incluyen: elevación de la presión sistólica del ventrículo derecho, derrame pericárdico, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, hipertrofia del ventrículo izquierdo e hipertensión arterial pulmonar.

III/IV

(E. Shekelle)

*Meune C, 2008
de Groote P, 2008
Champion HC, 2008*

E

Se ha observado un aumento en la prevalencia de afección regurgitación mitral y aórtica en la ES, al igual que en otras enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso generalizado y la enfermedad mixta del tejido conectivo.

III/IV

(E. Shekelle)

*Meune C, 2008
Boueiz A, 2010*

E

Los defectos de la perfusión cardiaca son frecuentes en el paciente con ES y existe una asociación significativa en los pacientes que tienen historia de úlceras digitales, engrosamiento cutáneo grave e involucreo gastrointestinal.

III
(E. Shekelle)
Belloli L., 2008

R

El ecocardiograma doppler, el electrocardiograma de monitorización ambulatoria (Holter) y la gamagrafía cardiaca son métodos útiles y sensibles para evaluar afección cardiaca en el paciente con ES.

C/D
(E. Shekelle)
Maione S, 2005
Meune C, 2008
Allanore Y, 2010

E

Las complicaciones pulmonares, hipertensión arterial pulmonar, fibrosis pulmonar y la enfermedad pulmonar intersticial, son las principales causas de muerte en ES.

Ia
(E. Shekelle)
Ioannidis JP, 2005

E

Los pacientes con ES pueden presentar principalmente 2 tipos de afecciones pulmonares: fibrosis intersticial e hipertensión arterial pulmonar (HAP) y con menor frecuencia pueden cursar con neumonía por aspiración, telangiectasia endotraqueal, hemorragia alveolar, neumotórax, neumoconiosis, enfermedad pleural y neoplasias. (ver cuadro VI y VII)

IV
(E. Shekelle)
Hassoun P, 2011
Hant FN, 2010
Steen V, 2003

E

Los pacientes afro- americanos con esclerodermia difusa < 5 años que presentan anticuerpos anti-topoisomerasa 1 y disminución de la capacidad vital forzada tienen mayor riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar grave.

IV
(E. Shekelle)
Steen V, 2003

E

La enfermedad pulmonar intersticial, es la forma de afección pulmonar más frecuente en ES difusa (16 – 100%). La presentación clínica generalmente es gradual y progresiva, los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo, tos seca y fatiga. La disnea puede estar presente aun cuando no haya cambios radiológicos o evidencia en las pruebas de función respiratoria, lo cual indica enfermedad vascular pulmonar. A la auscultación de tórax se escuchan estertores finos crepitantes bibasales. Los pacientes con ES, a diferencia de los enfermos con enfermedad pulmonar intersticial de otras etiologías, no presentan hipocratismo digital debido a la esclerodactilia. Con el incremento de la gravedad de la fibrosis pulmonar se pueden presentar signos de insuficiencia cardiaca derecha con incremento del segundo ruido cardiaco o dolor de tipo pleurítico. La hemoptisis es muy rara.

IV
(E. Shekelle)
Mouthon L, 2010
Navarro C, 2006

E

La presencia de un resultado anormal en la capacidad vital forzada (CVF) en etapas tempranas de la ES, es uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial en fase terminal.

IIb
(E. Shekelle)
Morgan C, 2003

E

La alteración de las pruebas de función respiratoria a menudo precede los síntomas o cambios en las radiografía de tórax. Sin embargo, la enfermedad pulmonar intersticial temprana no puede excluirse por una espirometría normal. La reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono correlaciona con la gravedad de la enfermedad intersticial difusa detectada por la tomografía de alta resolución y predice un mal pronóstico.

IV
(E. Shekelle)
Hassoun P, 2011

E

Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón restrictivo. La anomalía más temprana que se detecta en las pruebas de función respiratoria es la disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que está relacionado con el engrosamiento de la pared alveolar y la obliteración de los vasos sanguíneos.

IV
(E. Shekelle)
Navarro C, 2006

E

La disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, es el mejor índice de extensión de daño pulmonar e incluso es más sensible que la tomografía computada de alta resolución.

IV
(E. Shekelle)
Navarro C, 2006

R

Se recomienda realizar pruebas de función respiratoria, al menos una vez al año, durante los primeros cinco años de la enfermedad, con la intención de investigar cambios restrictivos en la función pulmonar, con una reducción de los volúmenes respiratorios. Es importante reconocer que la radiografía de tórax, permite identificar daño establecido de enfermedad pulmonar intersticial (opacificación en vidrio despulido con un patrón reticular superpuesto), lo que limita su utilidad clínica en etapas tempranas de la enfermedad.

D
(E. Shekelle)
Wells AU, 2009
Morgan C, 2003
Steen V, 2003

E

La tomografía de alta resolución (TCAR) es más precisa en comparación a la radiografía de tórax, para detectar y caracterizar la enfermedad pulmonar difusa. Las anomalías identificadas con la tomografía correlacionan de forma más estrecha con la alteración de las pruebas de función respiratoria.

IV
(E. Shekelle)
Strollo D, 2010
Hant FN, 2010

E

La (TCAR) se ha establecido como el estándar para el diagnóstico en enfermedad pulmonar intersticial. Los cambios que pueden evidenciarse por TCAR en la ES son imágenes en vidrio esmerilado aislado o con opacidades reticulares, que se relacionan con alveolitis en la histología, o una imagen con patrón reticular con o sin imágenes en panal de abeja, con cambios fibróticos histológicos.

**III
(E. Shekelle)**

*Desai SR, 2004
Goldin JG, 2008*

R

En la ES, se recomienda evaluar la fibrosis pulmonar mediante la TCAR y realizar seguimiento mediante el uso de pruebas de función respiratoria, al menos de forma anual.

**D
(E. Shekelle)**

*Wells AU, 2009
Chatterjee S, 2010*

E

La prevalencia de HAP en pacientes con ES, es del 13%, mientras que la incidencia estimada es de 0.61 casos por 100 pacientes/años. Esta complicación constituye una causa principal de muerte en ES, puede ser aislada o asociada a enfermedad pulmonar intersticial, esta última combinación incrementa 5 veces más el riesgo de muerte.

**IIb
(E. Shekelle)**

*Phung S, 2009
Hachulla E, 2009
Mathai SC, 2009*

E

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) de forma aislada se presenta más frecuentemente en la ES de tipo limitado como el síndrome de CREST (Calcinosis, Raynaud, alteraciones de Esófago, eSclerodactilia y Telangiectasias), y se asocia fuertemente con la presencia de anticuerpos anticentromero. Los síntomas más frecuentes son disnea, fatiga, en ocasiones dolor torácico o síncope. A la exploración física, se puede observar elevación paraesternal derecha, segundo ruido cardíaco acentuado en el foco pulmonar, soplo pansistólico (regurgitación tricúspidea), tercer ruido cardíaco y un soplo diastólico (insuficiencia de la válvula pulmonar). Los pacientes generalmente tienen telangiectasias, fenómeno de Raynaud y úlceras cutáneas más severas. La ingurgitación yugular, hepatomegalia, edema periférico, ascitis y extremidades frías, son características en pacientes con un estado más avanzado de falla ventricular derecha al reposo.

**IV
(E. Shekelle)**

*Sweiss NJ, 2010
Stringham R. 2010
Chatterjee S, 2010
Ramirez A, 2004
Consensus statement on the management of pulmonary. 2008*

E

Los factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar en ES, incluyen: esclerosis sistémica limitada, edad avanzada, fenómeno de Raynaud, úlceras digitales, telangiectasia múltiple, densidad capilar disminuida y reducción de la capacidad de difusión de monóxido de carbono.

IV
(E. Shekelle)

Hassoun P, 2011

E

Los pacientes con > 10 años de esclerodermia limitada, presencia de anticuerpo anticentrómero y una marcada disminución en el DLCO, tienen un riesgo mayor de desarrollar hipertensión arterial pulmonar aislada.

IV
(E. Shekelle)

Steen V, 2003

E

La espirometría es un examen útil para evaluar dificultad respiratoria de causa no conocida. El estudio es capaz de detectar la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva. Habitualmente el paciente con HAP tiene restricción moderada e incluso una espirometría normal no excluye HAP.

IV
(E. Shekelle)

Consensus statement on the management of pulmonary. 2008

E

La alteración en la capacidad de difusión del monóxido de carbono < 60%, es altamente específico para enfermedades respiratorias.

IIb
(E. Shekelle)

Phung S, 2009

E

En el paciente con ES e hipertensión arterial pulmonar, las pruebas de función respiratoria muestran una disminución aislada de la DLCO, en la radiografía de tórax se aprecia crecimiento de la arteria pulmonar, puede haber cardiomegalia y los campos pulmonares son normales. La tomografía computada de alta resolución muestra la normalidad del parénquima pulmonar, con dilatación de la arteria pulmonar. El estudio de elección es la ecocardiografía y el cateterismo cardíaco.

IV
(E. Shekelle)

Sweiss NJ, 2010

R

La realización de gammagrama ventilatorio/perfusorio está recomendado en pacientes con hipertensión pulmonar de etiología desconocida para excluir hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

C

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009

R

La espirometría debería incluir la medida de los volúmenes estáticos, dinámicos y de la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO).

D
(E. Shekelle)

Consensus statement on the management of pulmonary, 2008.

E

El ECG tiene una sensibilidad de 55% y una especificidad del 70% para detectar HAP.

IV
(E. Shekelle)

Consensus statement on the management of pulmonary, 2008.

R

El examen físico, el electrocardiograma (ECG) y la radiografía de tórax pueden identificar a los pacientes con hipertensión arterial pulmonar significativa e hipertrofia del VD, pero no son sensibles para la detección temprana de la enfermedad. Un ECG con desviación hacia la derecha del eje, la ampliación de la aurícula derecha y la hipertrofia del ventrículo derecho sugiere HAP, mientras que la desviación izquierda del eje, aumento de la aurícula izquierda y la hipertrofia ventricular izquierda sugiere insuficiencia cardíaca diastólica. La radiografía de tórax puede mostrar hipertrofia del ventrículo derecho y dilatación de la aurícula derecha, así como incremento del tamaño de la arteria pulmonar y áreas de hipoperfusión pulmonar.

D
(E. Shekelle)

Sweiss NJ, 2010

R

Durante el examen físico, se debe poner especial atención para investigar el componente pulmonar del segundo ruido cardíaco y palpar la región precordial. En enfermedad avanzada se puede escuchar un soplo de insuficiencia tricúspidea.

D
(E. Shekelle)

Sweiss NJ, 2010

E

El ecocardiograma doppler es una prueba diagnóstica de primera línea para la evaluación no invasiva de presión arterial pulmonar sistólica, tiene una especificidad del 90% y una sensibilidad del 75%. Permite excluir enfermedad miocárdica o valvular como causas potenciales de disnea. Dentro de sus limitaciones se incluye la sub o sobre estimación de hipertensión arteria y su utilidad en pacientes asintomáticos no está determinada.

IIb
(E. Shekelle)

Phung S, 2009
Hachulla E, 2005

E

La caminata de seis minutos, es una prueba no invasiva, sensible y reproducible que evalúa la capacidad de ejercicio, permite clasificar la gravedad de la HAP y estima el pronóstico. Esta prueba mide la distancia caminada en seis minutos y predice la supervivencia en la HAP idiopática.

III/IV

(E. Shekelle)

Miyamoto S, 2000

Wells AU, 2009

McLaughlin V, 2009

E

La prueba de caminata de seis minutos, tiene algunas limitaciones y es afectada por la edad, sexo, altura y peso, así como por la presencia de artropatía, miopatía o presencia de isquemia digital de extremidades pélvicas asociada a ES.

III/IV

(E. Shekelle)

Garin MC, 2009

Chatterjee S, 2010

R

La prueba de caminata de 6 minutos es recomendada en pacientes con HAP al momento del diagnóstico y durante el seguimiento, para evaluar el deterioro funcional y la respuesta al tratamiento.

D

(E. Shekelle)

Robertson, L. 2005

E

Los niveles séricos del péptido natriurético cerebral incrementan en proporción a la extensión de la disfunción del ventrículo derecho en la ES, correlacionan significativamente con la capacidad funcional, así como con parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos. La presencia de concentraciones normales del péptido natriurético no excluye la presencia de HAP asociada a ES. Otras limitaciones incluyen: no diferencia entre disfunción ventricular derecha o izquierda, es afectada por la edad, sexo, índice de masa corporal y función renal.

IV

(E. Shekelle)

Dimitroulas T, 2010

Chatterjee S, 2010

E

La edad avanzada, niveles bajos de hemoglobina, bajo índice de masa corporal, historia médica de fibrilación auricular y la presencia de cardiomegalia en la radiografía, son predictores independientes de niveles elevados del péptido natriurético, en la ausencia de falla cardíaca. Otras comorbilidades como enfermedad arterial coronaria e insuficiencia renal también afectan el nivel sérico del péptido.

IV

(E. Shekelle)

Dimitroulas T, 2010

E

La hipertensión arterial pulmonar de presentación temprana (< 5 años, después del primer signo de ES) ocurre en aproximadamente el 50 % de los pacientes con ES. La HAP temprana es más común en pacientes con ES difusa, edad avanzada al momento del diagnóstico, enfermedad pulmonar vascular grave, índice cardiaco bajo, y resistencia vascular pulmonar elevada.

III
(E. Shekelle)
Hachulla E, 2009

R

Se recomienda realizar detección anual de HAP inmediatamente después que se establece el diagnóstico de ES.

C
(E. Shekelle)
Hachulla E, 2009

R

Se recomienda la detección ecocardiográfica de HAP en pacientes sintomáticos con ES.

B
Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009

R

Se recomienda realizar ecocardiograma doppler de forma anual, para la detección de HAP asociada a ES. El diagnóstico oportuno de esta complicación puede mejorar el desenlace y tener un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes.

B/C
(E. Shekelle)
Hachulla E, 2005
Sánchez-Román J, 2008

R

La tomografía computada de alta resolución debe ser considerada en todos los pacientes con hipertensión pulmonar.

C
Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009

E

El cateterismo cardiaco derecho está indicado en todos los casos de sospecha de hipertensión arterial pulmonar asociado a ES, en particular si se considera el empleo de tratamiento farmacológico.

I
Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009

R

El cateterismo cardíaco derecho es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico de HAP y para evaluar la severidad de la disfunción hemodinámica. Esto se debe realizar en una institución con experiencia y en posibilidad de realizar las pruebas de reactividad vascular.

B/C
(E. Shekelle)
Hachulla E, 2005
Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009

R

La prueba de reactividad vascular está indicada en pacientes con HAP idiopática para detectar pacientes que pueden ser tratados con dosis altas de calcio antagonistas.

C
(E. Shekelle)

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009

R

El cateterismo cardiaco derecho debe ser realizado para confirmar la eficacia del tratamiento empleado en HAP.

C
(E. Shekelle)

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009

E

En la ES, se ha reportado alta frecuencia de alteraciones tiroideas: hipotiroidismo clínico (19%), hipotiroidismo subclínico (35%) y presencia de los anticuerpos antitiroglobulina (54%). La frecuencia de hiperprolactinemia es del 13 al 59%, mientras que la frecuencia de los prolactinomas es de hasta el 66%.

III
(E. Shekelle)

Vera-Lastra OL, 2007

E

La prevalencia de Tiroiditis de Hashimoto en la ES, es 220 veces más alta que en la población general, mientras que la prevalencia de Enfermedad de Graves es 102 veces más alta que en la población general.

III
(E. Shekelle)

Biro E, 2006

R

Los pacientes con afectación significativa de órganos internos son a menudo asintomáticos en etapas tempranas de la enfermedad, por lo que se recomienda vigilancia estrecha posterior al diagnóstico inicial.

C
(E. Shekelle)

Hinchcliff M, 2008

R

Para el diagnóstico temprano y el tratamiento inmediato de las complicaciones de la enfermedad, es indispensable una estrategia de detección oportuna que involucre la participación y cooperación de un equipo multidisciplinario.

D
(E. Shekelle)

Matucci-Cerinic M, 2009

4.3 CAPILAROSCOPIA EN ESCLEROSIS SISTEMICA

4.3.1 UTILIDAD CLÍNICA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>La afección vascular más común en el paciente con ES, es el fenómeno de Raynaud (FR). El FR primario (idiopático) representa una condición benigna que a menudo se observa en sujetos sanos, en especial las mujeres, mientras que el FR secundario se asocia a enfermedades del tejido conectivo, especialmente la ES.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Nihtyanova SI, 2008</i></p>
<p>E</p> <p>El fenómeno de Raynaud es esencialmente una respuesta exagerada al frío o a emociones. En la respuesta trifásica clásica, los dedos al inicio se tornan blancos o pálidos (isquemia), a continuación, azules o cianóticos (desoxigenación), y posteriormente rojizos (reperusión). En el FR leve, existe mínimo impacto en la calidad de vida, característicamente es lo que ocurre en el FR primario, mientras que en el FR secundario, existe una tendencia a progresar a daño irreversible del tejido con ulceración y en algunas ocasiones a gangrena.</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Herrick A, 2010</i></p>
<p>E</p> <p>El FR primario o idiopático se caracteriza por ataques episódicos de palidez acral o cianosis, pulsos periféricos fuertes y simétricos, sin evidencia de úlceras puntiformes, úlceras digitales o gangrena, capilaroscopia normal, anticuerpos antinucleares negativos y velocidad de sedimentación globular normal.</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>LeRoy E, 1992</i></p>
<p>E</p> <p>Las lesiones microvasculares constituyen una característica predominante de la ES y tienen un papel patogénico fundamental, ya que correlacionan con el subtipo de la enfermedad así como, con la gravedad del involucro cutáneo, vascular periférico, cardiaco y pulmonar.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Cutolo M, 2004</i> <i>Caramaschi P, 2007</i></p>

E

La capilaroscopia es una herramienta útil, fiable, no invasiva que permite discriminar pacientes con ES de aquellos con FR primario y controles sanos. Tiene relación con el pronóstico de la enfermedad y permite evaluar la progresión de la enfermedad. Se realiza con un videocapilaroscopio de lecho ungueal (VCLU) obteniendo una imagen de video magnificada de alta calidad. Con menor detalle y con menor sensibilidad al cambio, puede usarse también un oftalmoscopio o un dermatoscopio.

III
(E. Shekelle)

Murray A, 2009
Cutolo M, 2004
Anders H, 2001
Bergman R, 2003
Caramaschi P, 2007
Smith V, 2010

E

Con base en los hallazgos de la capilaroscopia Se han descrito tres patrones anormales: **patrón precoz** caracterizado por capilares dilatados, hemorragias capilares con distribución capilar conservada sin disminución en su número, **patrón activo**, al que se agrega alteración en la distribución de capilares y disminución moderada en el número de capilares y **patrón tardío**, que además presenta neovascularización con capilares ramificados.

III/IV
(E. Shekelle)

Cutolo M, 2004
García P, 2008
Lambova SN, 2010

E

Los patrones de pliegue ungueal identificados por videocapilaroscopia se asocian significativamente con el subtipo de ES (P = 0,018)

III
(E. Shekelle)

Caramaschi P, 2007

E

Los pacientes con patrón tardío presentan un incremento en el riesgo de tener enfermedad activa (OR 3.50; IC 95% 1.31-9.39], úlceras digitales (OR 5.74; IC 95% 2.08-15.89), afección cutánea (OR 5.28; IC 95% 1.93-14.19), pulmonar (OR 4.41; IC 95% 1.63-11.92) y cardíaca (OR 5.75; IC 95% 2.04-16.21), en comparación a los pacientes con patrón temprano y activo.

III
(E. Shekelle)

Caramaschi P, 2007

E

La presencia de los anticuerpos anti-Scl70 es significativamente menos frecuentes en el patrón precoz en comparación al patrón activo y tardío. No existe correlación significativa entre estos anticuerpos y la duración del FR o de la ES.

III
(E. Shekelle)

Cutolo M, 2004

E

La presencia de los anticuerpos anticentromero es más frecuente en pacientes con una mayor duración del FR.

III
(E. Shekelle)
Cutolo M, 2004

E

Los pacientes con ES cutánea limitada mostraron con mayor frecuencia un patrón precoz y activo. Por el contrario, los pacientes con ES difusa mostraron mayor duración de la enfermedad y un patrón tardío.

III
(E. Shekelle)
Cutolo M, 2004

E

El patrón capilaroscópico tardío es predictor de desarrollo de hipertensión arterial pulmonar y úlceras digitales.

III
(E. Shekelle)
Herrick A, 2010

E

La capilaroscopia de lecho ungueal tiene valor predictivo para las complicaciones clínicas y desenlace de la ES.

IV
(E. Shekelle)
Herrick A, 2010

R

Se recomienda evaluar el patrón capilaroscópico en el paciente con ES

C/D
(E. Shekelle)
Smith V, 2010
Herrick A, 2010

R

Todo paciente con sospecha de FR secundario debe ser referido a Reumatología para investigar ES u otra enfermedad autoinmune sistémica.

C
(E. Shekelle)
Herrick A, 2010

R

En los pacientes con FR, dedos tumefactos y anticuerpos antinucleares positivos, se recomienda realizar estudio de capilaroscopia y determinar anticuerpos anti-centrómtero y anti-Scl 70, ante la probabilidad de establecer el diagnóstico de esclerosis sistémica de muy reciente inicio.

D
(E. Shekelle)
Avouac J, 2011

4.4 AUTOANTICUERPOS ESPECÍFICOS

4.4.1 IMPORTANCIA CLÍNICA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>En general, > 95% de los pacientes con ES tienen anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. Entre 3 y 11% de los pacientes con ES, pueden ser ANA negativos.</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Nihtyanova, 2010</i> <i>Hamaguchi Y, 2010</i></p>
<p>E</p>	<p>Los anticuerpos específicos más frecuentemente observados en la ES son: anticuerpos anticentromero [ACA] (especificidad 99 - 100%/sensibilidad 33%), anti-topoisomerasa-1 (especificidad 97 - 100%) y anti-RNA polimerasa III (especificidad 98- 100%). No se les conoce con exactitud un papel patogénico, sin embargo son predictores significativos del curso y desenlace de la enfermedad. Se asocian con algunas características demográficas, clínicas, afección de determinados órganos y subtipo de enfermedad. (ver cuadro VIII y IX)</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Ho KT, 2003</i> <i>Reveille J, 2003</i> <i>Steen VD, 2005</i></p>
<p>E</p>	<p>La ES difusa ocurre más frecuentemente en pacientes con anticuerpos antitopoisomerasa-1 (71%) y anti-RNA polimerasa III (84%).</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Nihtyanova, 2010</i> <i>Steen V, 2005</i></p>
<p>E</p>	<p>Los anticuerpos ACA son predictores de buen pronóstico y los anti-topoisomerasa-1 correlacionan con un pobre pronóstico y mortalidad en ES.</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Reveille J, 2003</i> <i>Hamaguchi Y, 2010</i></p>
<p>E</p>	<p>Los anticuerpos antitopoisomerasa-1 y ACA, en general son mutuamente excluyentes y, sólo coexisten en un mismo paciente en raras ocasiones (>0.5%).</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Castro SV, 2010</i> <i>Ho KT, 2003</i></p>
<p>E</p>	<p>Los anticuerpos anti-centrómoro (ACA) están presentes en la afección cutánea limitada (CREST), se asocian con hipertensión arterial pulmonar, cirrosis biliar primaria, calcinosis y se consideran relativamente protectores para fibrosis pulmonar y crisis renal.</p>	<p>III/IV (E. Shekelle) <i>Ferri C, 2002</i> <i>Nihtyanova, 2010</i></p>

R

Se recomienda determinar los ACA para distinguir pacientes con CREST de otros pacientes con ES o fenómeno de Raynaud primario, además de que predicen una menor posibilidad de fibrosis pulmonar radiográfica y es un predictor a largo plazo de hipertensión pulmonar.

D
(E. Shekelle)
Reveille J, 2003
Hamaguchi Y, 2010

E

Los anticuerpos anti-topoisomerasa-1 predominan en la afección cutánea difusa, ocasionalmente en la cutánea limitada y se asocia con fibrosis pulmonar y vasculopatía digital grave.

III/IV
(E. Shekelle)
Ferri C, 2002
Nihtyanova, 2010

R

Se recomienda determinar los anticuerpos anti-topoisomerasa-1 para distinguir pacientes ES cutánea difusa de aquellos con afección cutánea limitada, además de que predicen una mayor posibilidad de desarrollar, fibrosis pulmonar radiográfica, alteraciones en pruebas de función respiratoria, vasculopatía digital grave, afección cardíaca y crisis renal.

D
(E. Shekelle)
Reveille J, 2003

E

El anticuerpo anti-RNA polimerasa, se observan con una frecuencia de 4 a 25%, y se asocia con afección cutánea difusa y crisis renal. Por otra parte, el anticuerpo anti-U1 RNP (frecuencia 5 – 35%) y se asocia con el síndrome de sobreposición y afección cutánea limitada.

IV
(E. Shekelle)
Reveille J, 2003
Nihtyanova 2010
Steen V, 2005

E

Los anticuerpos anti-Th/To (frecuencia 1 – 7%, especificidad 99%), se asocian a la forma cutánea limitada, a fibrosis pulmonar e hipertensión arterial pulmonar.

IV
(E. Shekelle)
Nihtyanova 2010

E

El anticuerpo anti-U3 RNP (frecuencia 1 – 6%), se presente más frecuentemente en la ES cutánea difusa, curso grave de la enfermedad, afección muscular e hipertensión arterial pulmonar.

III/IV
(E. Shekelle)
Aggarwal R, 2009
Nihtyanova 2010

E

Con base en los hallazgos de un estudio retrospectivo, la presencia de anticuerpos anti-U11/U12 RNP (frecuencia 3%) se asocia con el desarrollo de fibrosis pulmonar grave. Los pacientes con presencia del anticuerpo y de fibrosis pulmonar tuvieron 2.25 más riesgo de muerte en comparación a los pacientes con fibrosis pulmonar y anticuerpos anti-U11/U12 RNP negativo.

III
(E. Shekelle)
Fertig N, 2009

<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">R</div>	<p>No se recomienda la determinación de anticuerpos antinucleolares con fines diagnósticos de ES, tienen baja frecuencia, baja sensibilidad y generalmente son menos específicos.</p>	<p style="text-align: right;">D (E. Shekelle) <i>Reveille J, 2003</i> <i>Hamaguchi Y, 2010</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">R</div>	<p>No existe suficiente evidencia científica que justifique la medición seriada de autoanticuerpos.</p>	<p style="text-align: right;">D (E. Shekelle) <i>Reveille J, 2003</i></p>
<div style="border: 1px solid orange; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">✓/R</div>	<p>Se recomienda que la determinación de autoanticuerpos específicos de esclerosis sistémica sea solicitada por el médico reumatólogo.</p>	<p style="text-align: right;">Punto de buena práctica</p>

4.5 CRISIS RENAL EN ESCLERODERMIA

4.5.1 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

4.5.1.1 FACTORES DE RIESGO, PRONÓSTICO Y DESENLACE RENAL

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<div style="border: 1px solid blue; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">E</div>	<p>Los principales tipos de alteraciones renales en esclerosis sistémica incluyen crisis renal, enfermedad renal crónica y alteraciones renales inflamatorias (glomerulonefritis, vasculitis y nefritis intersticial). (ver cuadro XI)</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Penn H, 2008</i></p>
<div style="border: 1px solid blue; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">E</div>	<p>La prevalencia de la crisis renal en pacientes con esclerosis sistémica es del 5 al 10%, en aquellos con afección difusa la frecuencia es del 20 al 25%.</p>	<p>III/IV (E. Shekelle) <i>Teixeira L, 2008</i> <i>Penn H, 2007</i> <i>Denton CP, 2004</i></p>
<div style="border: 1px solid blue; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">E</div>	<p>El riesgo para desarrollar crisis renal es mayor en pacientes con esclerosis sistémica difusa en comparación con los pacientes que tienen ES localizada (OR 7.2, IC 95% 4.5- 11.4, P < 0.001)</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Penn H, 2007</i></p>
<div style="border: 1px solid blue; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">E</div>	<p>En una cohorte de 110 pacientes con esclerosis sistémica se observó que el 66% tuvieron crisis renal dentro el primer año del diagnóstico.</p>	<p>III (E. Shekelle) <i>Penn H, 2007</i></p>

E

Los factores de riesgo que se asocian a desarrollo de crisis renal son: esclerodermia difusa temprana, progresión rápida del engrosamiento cutáneo, duración de la enfermedad < 4 años, contracturas de grandes articulaciones, anticuerpos anti-ARN polimerasa III, anemia reciente, afección cardíaca reciente (cardiomegalia, pericarditis, arritmia), empleo de altas dosis de esteroides y terapia hormonal de reemplazo. (ver cuadro X)

III/IV
(E. Shekelle)

DeMarco P, 2002
Jara LJ, 2006
Penn H, 2008

E

Otros factores asociados con el desarrollo de crisis renal son: embarazo, sepsis, cualquier situación clínica que induzca deshidratación, antiinflamatorios no esteroideos, raza negra.

IV
(E. Shekelle)

Lewandowski B, 2005

E

El desarrollo de crisis renal tardía (> 2 años del diagnóstico) es más probable en los pacientes con esclerosis sistémica localizada (70%) vs esclerosis sistémica difusa (16%) (P< 0.001)

III
(E. Shekelle)

Penn H, 2007

E

No existe una correlación entre la edad del paciente y la presión arterial sistólica/diastólica al momento de la crisis renal.

III
(E. Shekelle)

Penn H, 2007

E

No existe una correlación significativa entre el desenlace renal y la tasa de filtración glomerular previo a la crisis renal.

III
(E. Shekelle)

Penn H, 2007

E

Los pacientes de raza negra tienen tres veces más probabilidad que los de raza blanca de presentar crisis renal y proporcionalmente el género masculino se afectan más que el femenino.

III/UV
(E. Shekelle)

Steen VD, 1990
Lewandowski B, 2005

E

Estudios retrospectivos sugieren que los esteroides pueden incrementar el riesgo de desarrollar crisis renal.

III
(E. Shekelle)

De Marco P, 2002
Teixeira L, 2008

R

Se debe tener precaución en la prescripción de esteroides ante el riesgo de crisis renal, particularmente en el paciente con esclerosis sistémica difusa temprana, con engrosamiento cutáneo y contracturas de grandes articulaciones. En todo paciente con ES que inicia el uso de esteroides se debe vigilar estrechamente la presión arterial y la función renal.

C
EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis, 2009

E

Existe asociación entre el uso previo (1 a 6 meses) de altas dosis de esteroides (> 15 mg/día) con el desarrollo de crisis renal. Por otra parte, el uso reciente o el empleo de dosis bajas de esteroides no se asocian con incremento del riesgo de crisis renal.

III
(E. Shekelle)
Steen VD, 1998
Teixeira L, 2008

R

En caso de utilizar prednisona se recomienda no exceder dosis mayores a 10 mg/día.

C
(E. Shekelle)
Penn H, 2007

E

Existe asociación entre crisis renal en esclerodermia y la presencia de anticuerpos antinucleares patrón moteado fino (OR 10.9 IC 95% 7.3 16.5, P< 0.001).

III
(E. Shekelle)
Penn H, 2007

E

Las características basales que no predicen el desarrollo de crisis renal incluyen: edad, sexo, incremento de la creatinina sérica, alteraciones del examen general de orina, anticuerpos anticentromero y los anticuerpos anti-topoisomerasa I.

III/IV
(E. Shekelle)
DeMarco P, 2002
Penn H, 2007
Lewandowski B, 2005

E

Aproximadamente el 90% de los pacientes que desarrollan crisis renal hipertensiva (típica), los síntomas cardinales son hipertensión arterial sistémica (>150/90) y deterioro de la función renal (30% de reducción de filtración de tasa de filtración glomerular), otros signos clínicos están asociados a hipertensión maligna con encefalopatía hipertensiva (letargia, fatiga, confusión, cefalea, retinopatía hipertensiva y convulsiones), insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis, arritmia y edema pulmonar.

III/IV
(E. Shekelle)
Hudson M, 2010
Penn H, 2007
Steen VD, 2003
Teixeira L, 2007
Denton CP, 2009

E

La oliguria es un signo cardinal que se presenta hasta en 44% de los pacientes.

III
(E. Shekelle)
Teixeira, L, 2008

E

El examen general de orina comúnmente muestra proteinuria en rangos no nefróticos, hematuria y cilindros granulares.

III / IV
(E. Shekelle)

Penn H, 2007
Penn H, 2008

E

En el paciente con esclerosis sistémica, la reducción de la tasa de filtración glomerular se asocia con la presencia de hipertensión y afección cardiaca.

III
(E. Shekelle)

Scheja A, 2009

E

Las alteraciones renales en el momento de la crisis generalmente son asintomáticas y rara vez existen síntomas de insuficiencia renal avanzada. Las alteraciones son comunes una vez que se identifica la hipertensión arterial y entre ellas destaca proteinuria en rangos no nefróticos, hematuria microscópica, cilindros granulares y elevación de la creatinina sérica rápida y progresiva.

IV
(E. Shekelle)

Jara JL, 2006

E

Los hallazgos de laboratorio en los episodios de crisis renal son: 1) parámetros renales: proteinuria (por arriba de 2.5 g/24 horas), eritrocituria, cilindros hialinos en el sedimento, creatinina sérica incrementada (0.5 a 1 mg/dl/día), incremento en la actividad de renina plasmática. 2) parámetros hematológicos: anemia hemolítica microangiopática, anemia normocrómica con eritrocitos fragmentados, valores de reticulocitos elevados y trombocitopenia.

D
(E. Shekelle)

Lewandowski B, 2005
Teixeira L, 2008
Denton CP, 2009

E

La sola determinación de la creatinina sérica constituye un pobre marcador de la función renal en pacientes con esclerosis sistémica.

D
(E. Shekelle)

Kingdon EJ, 2003

E

La lesión patológica característica ocurre en arterias y arteriolas especialmente en la arteria arcuata y arteria intralobular con engrosamiento de la íntima con producción de una sustancia mucinosa, con proliferación celular mio intimal concéntrica sin células inflamatorias (lesión en piel de cebolla).

IV
(E. Shekelle)

Mouthon L, 2011
Teixeira L, 2007

E

Los hallazgos histopatológicos de la biopsia renal tienen significancia pronóstica. La fibrosis de la adventicia permite diferenciar los hallazgos histopatológicos de la crisis renal ya que es raro en la hipertensión maligna no asociada a esclerosis sistémica.

III/IV
(E. Shekelle)
Penn H, 2007
Jara LJ, 2006

E

Respecto a los hallazgos histopatológicos se observó que la presencia de cambios agudos se asoció un pobre desenlace. Hasta 48% de estos pacientes requirieron de diálisis permanente vs los que mostraron únicamente cambios crónicos (13%) (OR 6.6 IC 95% 1.3-33, P = 0.025).

III
(E. Shekelle)
Penn H, 2007

R

Es importante reconocer que los síntomas clínicos de la crisis renal no son característicos, especialmente en la fase temprana, situación particular que retrasa el diagnóstico, por lo que se recomienda investigar su presencia en el paciente con factores de riesgo, realizar una exploración física completa y solicitar estudios de laboratorio que permitan documentar el deterioro de la función renal y alteraciones hematológicas.

D
(E. Shekelle)
Lewandowski B, 2005

R

Los estudios que se deben solicitar en el paciente con evidencia de crisis renal son: examen general de orina, creatinina sérica, depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina de 24 horas, biometría hemática, recuento de reticulocitos, determinación de DHL, bilirrubinas, frotis de sangre periférica.

C/D
(E. Shekelle)
Kingdon EJ, 2003
Penn H, 2007

R

El ultrasonido doppler es un estudio de imagen útil que permite excluir estenosis de la arteria renal, disección o nefropatía obstructiva.

D
(E. Shekelle)
Teixeira L, 2007
Lewandowski B, 2005

R

El diagnóstico diferencial del paciente con esclerosis sistémica difusa e insuficiencia renal aguda debe considerar: estenosis de la arteria renal, glomerulonefritis asociada a ANCA, toxicidad por AINES, toxicidad renal por D- penicilamina, hipovolemia.

D
(E. Shekelle)
Shanmugam V, 2010
Teixeira L, 2007
Lewandowski B, 2005

R

El reconocimiento y tratamiento temprano de la crisis renal son cruciales para alcanzar un desenlace terapéutico exitoso. Se recomienda una estricta vigilancia de la presión arterial particularmente en los pacientes que tienen factores de riesgo.

C/D
(E. Shekelle)
Rhew EY, 2004
Teixeira L, 2007
Penn H, 2007

E

La crisis renal normotensa representa el 10% de los casos y se asocia con la exposición a esteroides, microangiopatía trombótica y pobre pronóstico. La supervivencia es más reducida significativamente en pacientes normotensos (13% vs 35%).

III
(E. Shekelle)
Helfrich DJ, 1989
Teixeira L, 2008

E

Los pacientes con crisis renal normotensa tienen un pobre pronóstico con tasas de mortalidad elevada en comparación a la crisis renal típica (hipertensiva), debido a un curso insidioso y retraso en el diagnóstico.

D
(E. Shekelle)
Akoglu H, 2009
Bashandy HG, 2006

R

En los pacientes con crisis renal normotensa se recomienda vigilar el incremento rápido y progresivo de azoos así como el desarrollo de anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia.

C
(E. Shekelle)
Helfrich DJ, 1989

E

El uso de IECA mejorado el desenlace y supervivencia (al año de supervivencia 15% sin IECA vs 76% con IECA $P < 0.001$) de pacientes con crisis renal. Sin embargo, si el diagnóstico de la crisis renal es tardío o los IECA no son empleados correctamente el daño renal es irreversible.

IIB
(E. Shekelle)
Steen VD, 1990

R

El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno incrementa la probabilidad de supervivencia y mejora el pronóstico del paciente con crisis renal.

D
(E. Shekelle)
Lewandowski B, 2005
Denton CP, 2008

R

Ante la carencia de ensayos clínicos controlados los expertos sugieren que los IECA deben emplearse en los pacientes con crisis renal.

C
EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis, 2009

R

Se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en forma temprana ante la presencia de crisis renal, incrementando la dosis diariamente para alcanzar una reducción de la presión arterial de 20 mmHg en la presión sistólica y 10 mmHg en la diastólica a las 24 horas. En caso de que la dosis máxima de IECA no permita alcanzar el control puede ser útil el empleo de bloqueadores de canales de calcio o nitratos (especialmente si existe edema pulmonar), propranolol, losartan, alfa metil dopa y otros vasodilatadores.

B/C
(E. Shekelle)
Steen VD, 2000
Teixeira L, 2008

R

Se debe vigilar estrechamente la presión arterial y contralar en forma óptima en las primeras 72 horas, con incrementos graduales de la dosis del fármaco cada 6 a 12 horas.

B
(E. Shekelle)
Steen VD, 2000

E

Las estatinas tienen un efecto inhibitorio en la proliferación celular, disminuyen la apoptosis de células de músculo liso y fibroblastos, reducen la actividad de la enzima convertidora de angiotensina, estimulan la síntesis de óxido nítrico, inhiben la producción de endotelina, inhiben la producción de colágena tipo 1, e inhiben la migración y proliferación de células de músculo liso.

III
(E. Shekelle)
Rhew E, 2004

R

Se recomienda el empleo de estatinas en el tratamiento y posiblemente en la prevención de la crisis renal

D
(E. Shekelle)
Shor R, 2002
Rhew E, 2004

✓/R

Ante un paciente con esclerosis sistémica e hipertensión arterial reciente se debe investigar intencionadamente crisis renal.

Punto de buena práctica

E

La presión arterial excesivamente elevada como primera manifestación de la crisis renal y la edad joven, se asociaron con un mejor desenlace renal, debido a un incremento en el diagnóstico temprano.

III
(E. Shekelle)
Penn H, 2007

E

La presión arterial < 140/90 mmHg y una edad > 53 años son factores de riesgo independientes de mal pronóstico, que retrasan el diagnóstico oportuno.

I Ib/ III
(E. Shekelle)
Steen VD, 1990
Teixeira L, 2008

E

Los hallazgos de la biopsia renal tienen significancia pronóstica en el desenlace de la crisis renal. La presencia de trombosis vascular, el colapso isquémico glomerular grave y el depósito de C4 capilar peritubular correlaciona con incremento en el riesgo de falla para recuperar la función renal.

III
(E. Shekelle)
Batal I, 2009

E

En una cohorte retrospectiva (N=110) de pacientes que presentaron crisis renal, se observó los siguientes desenlaces de la función renal: 36% no requirieron diálisis, 23% de los que requirieron diálisis al inicio posteriormente recuperaron la función renal y el 42% requirieron diálisis y no recuperaron la función renal.

III
(E. Shekelle)
Penn H, 2007

E

Una cohorte prospectiva (n = 145) confirmo que el 61 % de los pacientes que presentan crisis renal tienen un buen desenlace renal, es decir, no requirieron diálisis o sólo fue temporal, mientras que el 39% tuvieron un mal desenlace, requiriendo diálisis permanente o presentando muerte temprana.

IIb
(E. Shekelle)
Steen VD, 2000

E

El tiempo promedio para discontinuar la diálisis después de la crisis renal fue de 11 meses (rango 1- 34 meses). La recuperación renal después de los 2 años es poco común y no ocurrió después de los tres años de la crisis.

III
(E. Shekelle)
Penn H, 2007

E

La sobrevida en pacientes que presentan crisis renal es del 82% en primer año, 74% a los 2 años, 71% a los tres años, 59% a los cinco años y 47% a los 10 años. La muerte fue más común en los pacientes cuyo desenlace fue requerimiento de diálisis sin recuperación de la función renal, mientras que el mejor pronóstico fue para el grupo de pacientes que requirió diálisis y recupero la función renal (P< 0.001).

III
(E. Shekelle)
Penn H, 2007

E

La sobrevida de los pacientes que presentan crisis renal y que no requieren diálisis es similar a la sobrevida de pacientes con esclerosis sistémica difusa que no tienen crisis renal.

II b
(E. Shekelle)
Steen VD ,2000

E

El pronóstico es peor en los hombres ya que la sobrevida a los 10 años es del 17% en comparación al 50% en las mujeres (P= 0.025)

III
(E. Shekelle)
Penn H, 2007

E

Los pacientes que desarrollan crisis renal pueden continuar tomando IECA incluso después de iniciar la diálisis.

IIb
(E. Shekelle)
Steen VD, 2000

R

El requerimiento de la diálisis es temporal en más de la mitad de los pacientes y su retiro se logra 2 años después de iniciado la crisis renal hasta en el 50% de los pacientes.

D
(E. Shekelle)
Mouthon L, 2011

E

El riesgo de recurrencia de la crisis renal posterior a trasplante renal ha sido reportado entre 20 al 50%.

IV
(E. Shekelle)
Pham P, 2005

E

La recurrencia de crisis renal post-trasplante se ha observado en pacientes con engrosamiento cutáneo difuso, anemia de reciente presentación y complicaciones cardíacas

IV
(E. Shekelle)
Pham P, 2005

R

No se recomienda considerar trasplante renal previo a 2 años después de la crisis renal, debido a que existe la posibilidad de recuperar la función renal.

D
(E. Shekelle)
Pham PT, 2005

4.6 ÚLCERAS DIGITALES

4.6.1 TRATAMIENTO

4.6.1.1 EFICACIA Y SEGURIDAD

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Las úlceras digitales constituyen una complicación mayor y frecuente durante el curso de la ES (hasta el 50% de los pacientes han tenido úlceras digitales). En la actualidad, existen intervenciones terapéuticas eficaces que han mostrado mejoría en la cicatrización o bien en la reducción de la recurrencia de las úlceras.

III
(E. Shekelle)
Sunderkötter C, 2009
Khimdas S, 2011

E

Los factores de riesgo que incrementan la probabilidad (88%) de presentar úlceras digitales en el paciente con ES son: sexo masculino (OR 2.24, IC95% 1.57 – 3.20, p < 0.0001), Fenómeno de Raynaud de presentación temprana, velocidad de sedimentación globular > 30 mm/hr., anticuerpos anti-Scl70 e hipertensión arterial pulmonar (HAP). Otros factores incluyen: afección esofágica, esclerosis cutánea difusa (únicamente cuando la HAP está presente).

III
(E. Shekelle)
Sunderkötter C, 2009



Las úlceras digitales se asocian con ES de curso grave, con involucro cutáneo y pulmonar.

III
(E. Shekelle)
Khimdas S, 2011



La presencia de infección y de áreas avasculares identificadas por capilaroscopia, representan factores determinantes en el proceso de cicatrización de las úlceras.

III
(E. Shekelle)
Alivernini S, 2008



En pacientes con ES difusa, las úlceras digitales se asocian con reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono e involucro de esófago.

III
(E. Shekelle)
Khimdas S, 2011



Se debe considerar el empleo de calcio antagonistas del tipo dihidropiridina (nifedipino) vía oral como opción terapéutica de primera línea en el tratamiento de Fenómeno de Raynaud asociada a ES, debido a que reduce la frecuencia y gravedad de los ataques de Fenómeno de Raynaud

A
EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis, 2009.



Bosentan reduce en un 30% la ocurrencia de nuevas úlceras digitales en pacientes con ES, pero no tiene efecto sobre la curación de las úlceras.

Ib
(E. Shekelle)
Matucci-Cerinic M, 2011
Korn JH, 2004



Los hallazgos de un estudio piloto sugieren que bosentan no es efectivo en el tratamiento de pacientes con Fenómeno de Raynaud (FR) asociado a ES, que no tienen historia de úlceras digitales preexistentes.

Ila
(E. Shekelle)
Nguyen V, 2010

E

Los hallazgos de un ensayo clínico aleatorizado, abierto, no multicéntrico sugieren que la administración de iloprost (2 ng/kg/min o 0.5 ng/kg/min) son igualmente efectivas en producir una reducción de las úlceras digitales (70%).

Ila
(E. Shekelle)
Kawald A, 2008

E

Los hallazgos de un estudio piloto (n=19) no controlado mostraron que la administración de sildenafil durante un período de 6 meses, disminuyó las úlceras digitales en 12 pacientes con ES. Se requieren estudios clínicos controlados que permitan documentar eficacia y seguridad de sildenafil en el tratamiento de úlceras digitales asociadas a ES.

Ilb
(E. Shekelle)
Brueckner C, 2010

4.7 HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

4.7.1 TRATAMIENTO

4.7.1.1 EFICACIA Y SEGURIDAD

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

Medidas Generales Y Tratamiento De Soporte

R

Se recomienda la inmunización contra la infección por la influenza y neumococo en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP).

C
Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009

R

Se recomienda evitar la actividad física excesiva en el paciente con HAP.

C
Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009

<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto; background-color: #90EE90;"> R </div>	<p>Se recomienda evitar el embarazo en pacientes con HAP.</p>	<p style="text-align: right;">C <i>Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto; background-color: #90EE90;"> R </div>	<p>Se recomienda otorgar soporte psicológico al paciente con HAP.</p>	<p style="text-align: right;">C <i>Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto; background-color: #90EE90;"> R </div>	<p>El empleo de diuréticos está indicado en pacientes con HAP que presentan signos de falla ventricular derecha y retención de líquidos.</p>	<p style="text-align: right;">C <i>Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto; background-color: #90EE90;"> R </div>	<p>La administración de oxígeno suplementario continuo a largo plazo está indicada en pacientes cuando la presión arterial de O₂ es consistentemente menor a 60 mmHg.</p>	<p style="text-align: right;">C <i>Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto; background-color: #90EE90;"> R </div>	<p>Se debe considerar el empleo de anticoagulación oral en pacientes con HAP idiopática y asociada.</p>	<p style="text-align: right;">C <i>Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009.</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto; background-color: #90EE90;"> R </div>	<p>El tratamiento convencional para la HAP requiere de anticoagulación oral (1.5 a 2.5 de INR).</p>	<p style="text-align: right;">C <i>Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009.</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto; background-color: #90EE90;"> R </div>	<p>La digoxina puede ser empleada en pacientes con HAP de frecuencia ventricular lenta, que desarrollan taquiarritmias auriculares.</p>	<p style="text-align: right;">C <i>Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009.</i></p>

Tratamiento Farmacológico Específico De Hap Asociada A Esclerosis Sistémica

<div style="border: 1px solid blue; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto; background-color: #66B3FF;"> E </div>	<p>La meta del tratamiento de los pacientes con HAP asociada a ES, es limitar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida.</p>	<p style="text-align: right;">IV (E. Shekelle) <i>McLaughlin V, 2009</i></p>
---	--	--

E

Las medidas de desenlace a evaluar en el paciente con HAP asociada a ES, incluyen: a) capacidad para el ejercicio (distancia de caminata en 6 minutos), b) Clase funcional de la NYHA, c) parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar media, presión auricular derecha, gasto cardíaco, resistencia pulmonar, saturación venosa de oxígeno), d) deterioro clínico definida como muerte o deterioro severo suficiente para requerir una terapia de segunda línea, hospitalización, trasplante pulmonar o septostomía auricular, e) calidad de vida, f) biomarcadores (péptido natriuretico cerebral y N-terminal pro péptido natriuretico cerebral) y supervivencia.

IV

(E. Shekelle)

McLaughlin V, 2009

R

Los antagonistas del calcio (nifedipina 120 - 240 mg/día, amlodipino 20 mg y diltiazem 240 - 720 mg/día) constituyen una opción terapéutica en el manejo de HAP clase funcional I y II de la OMS, que tienen prueba de reactividad vascular positiva. Los factores que limitan el incremento en la dosis de éstos fármacos incluyen: hipotensión y edema de extremidades pélvicas.

C

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009.

R

Los pacientes que son tratados con calcio antagonistas deben ser vigilados estrechamente para evaluar la eficacia y seguridad de la intervención. El paciente que no mejora hasta clase funcional I o II después de un mes de tratamiento con calcio antagonistas o no hay mejoría hemodinámica a los 3 meses, se consideran como no respondedor.

C/D

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009.

Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland, 2008

E

Los hallazgos de un estudio reciente (n=10) sugieren que bosentan (antagonista del receptor de endotelina-1) reduce significativamente los niveles séricos de IL-2, IL-6, IL-8 y de IFN-gamma en pacientes con ES.

IV

(E. Shekelle)

Bellisai F, 2011

E

Dos ensayos clínicos controlados indican que bosentan mejora la capacidad del ejercicio, la clase funcional y algunas medidas hemodinámicas en HAP.

Ib

(E. Shekelle)

*Channick RN, 2001
Rubin LJ, 2002*

E

La administración de bosentan (n=49) en pacientes con HAP asociada a ES, mostró mejoría de la clase funcional

Ila

(E. Shekelle)

según la NYHA (New York Heart Association), posterior a los cuatro meses de tratamiento. La supervivencia fue del 80% al año de tratamiento y del 51% a los 3 años. *Launay D, 2010*

E

Es prioritario vigilar la clase funcional y el índice cardiaco del paciente con HAP asociada ES, posterior a los cuatro meses de tratamiento con bosentan, debido a que representa un factor independiente asociado al pronóstico.

IIa
(E. Shekelle)
Launay D, 2010

E

Estudios no comparativos abiertos muestran que la administración de bosentan mejora o estabiliza el estado clínico del paciente con HAP, principalmente en el primer y segundo año.

IIa
(E. Shekelle)
Denton CP, 2008
Denton CP, 2006

E

Existe evidencia de que la administración de bosentan mejora la supervivencia en pacientes con HAP asociada a ES en comparación con controles históricos no tratados. La supervivencia al primer, segundo y tercer año fue de 82%, 67% y 64% respectivamente, en pacientes tratados versus el 45%, 35% y 28%, de los controles.

IIb
(E. Shekelle)
McLaughlin V, 2006

E

La administración de bosentan vía oral (125 mg dos veces/día) debe ser considerado en el tratamiento de la HAP asociada a ES clase funcional II y III.

Ib
(E. Shekelle)
Galiè N, 2008

E

Los efectos secundarios relacionados con la administración de bosentan, incluyen: mareo, rubor, hipotensión y cefalea, pero lo que requiere más control y vigilancia es su hepatotoxicidad, que es de un 7.8% y puede aparecer en cualquier momento.

IV
(E. Shekelle)
García de la Peña L, 2008

E

Dos ensayos clínicos, indican que sitaxsentan (100 mg/día) mejora la capacidad de ejercicio, la clase funcional y algunas medidas hemodinámicas en el paciente con HAP, observándose una baja incidencia de toxicidad hepática (3%).

Ib
(E. Shekelle)
Barst RJ, 2006
Langleben D, 2004

✓/R

Ante las recientes publicaciones que asocian sitaxsentan con daño hepático grave e incluso muerte, no se recomienda su empleo. Es importante considerar que interacciona con warfarina potenciando su efecto anticoagulante, lo que exige un mayor control.

Punto de buena práctica

E

Ambrisentan (antagonista selectivo del receptor A de endotelina) mejora la capacidad de ejercicio en pacientes con HAP, es bien tolerado y se asocia con un bajo riesgo de alteraciones de las aminotransferasas, edema periférico e insuficiencia cardiaca congestiva.

Ib
(E. Shekelle)
Galiè N, 2008

E

Un ensayo clínico, doble ciego, placebo controlado, aleatorizado, indica que el sildenafil mejora la capacidad al ejercicio, clase funcional y algunas medidas hemodinámicas en HAP.

Ib
(E. Shekelle)
Galiè N, 2005

R

Sildenafil puede ser empleado en el paciente con HAP clase funcional III. Su uso está contraindicado en pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica y en tratamiento con nitritos.

A/B
(E. Shekelle)
EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis, 2009.
Sastry BK, 2004
Galiè N, 2005

E

La respuesta clínica a la terapia de combinación con bosentan y sildenafil tras el fracaso de la monoterapia con bosentan entre los pacientes con HAP asociada a ES, es incierta, una mayor proporción de estos pacientes requieren tratamiento adicional con prostanoides.

III
(E. Shekelle)
Mathai SC, 2007

✓/R

El sildenafil podría ser considerado como una opción de tratamiento en pacientes con HAP asociado a ES, en quienes el bosentan haya sido infectivo o no puede ser usado por razones de seguridad.

Punto de buena práctica.

R

En individuos con HAP que muestran una respuesta inadecuada a monoterapia, se debe considerar la combinación de dos o más terapias.

D
(E. Shekelle)
Consensus statement on the management of pulmonary, 2008

E

Un meta-análisis sugiere ausencia de mejoría clínicamente relevante sobre la capacidad de ejercicio en pacientes con ES después de 12 a 18 semanas de tratamiento con antagonistas de los receptores de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Es

Ia
(E. Shekelle)
Avouac J, 2008

importante reconocer las limitaciones de los estudios incluidos, entre los que destacan: poder del estudio, tiempo de seguimiento y poca sensibilidad al cambio de la prueba de caminata de 6 minutos.

E

Un estudio multinacional, doble ciego, placebo controlado, con un grupo paralelo, que incluyó 267 paciente con HAP (idiopática, asociada a enfermedad de tejido conectivo o enfermedad cardíaca congénita corregida), mostró que la adición de sildenafil a la terapia intravenosa de largo plazo con epoprostenol, produce mejoría en la capacidad al ejercicio, cambios en el promedio de la presión arterial pulmonar, mayor tiempo para el deterioro clínico y mejor calidad de vida.

Ib
(E. Shekelle)
Simonneau G., 2008

E

El tratamiento con epoprostenol intravenoso continuo mejora la capacidad de ejercicio y parámetros hemodinámicos en pacientes con HAP asociada a ES.

Ib
(E. Shekelle)
Badesch DB, 2000

E

Los efectos secundarios de la terapia con epoprostenol incluyen dolor de mandíbula, náuseas y anorexia. Los eventos adversos relacionados con la vía de administración incluyeron sepsis, celulitis, hemorragia y neumotórax (4% de incidencia para cada condición).

Ib
(E. Shekelle)
Badesch DB, 2000

E

El epoprostenol intravenoso ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la HAP grave clases funcional III y IV, basado en estudios clínicos aleatorizados y dos estudios observacionales de largo plazo.

Iib
(E. Shekelle)
Kowal Bielecka O, 2009

R

A pesar de la eficacia potencial de los agentes de la prostaciclina en HAP; se deben considerar las siguientes limitantes para su empleo: necesidad de infusión continua, los cuidados permanentes del catéter, la preparación diaria del fármaco y requerimiento de personal capacitado.

D
(E. Shekelle)
Mathai SC, 2009

Tratamiento Farmacológico De Enfermedad Pulmonar Intersticial Asociada A Esclerosis Sistémica

E

La administración de ciclofosfamida (CF) versus placebo durante 12 meses, en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar asociada a ES, muestra mejoría de la disnea y capacidad pulmonar total en el grupo de intervención. La TCAR permite identificar los cambios en

Ia
(E. Shekelle)
Goldin J, 2009

el tejido pulmonar y evaluar el efecto del tratamiento.

E

Un meta-análisis concluye que los efectos de ciclofosfamida sobre la función pulmonar (capacidad vital forzada y capacidad de difusión para el monóxido de carbono) en pacientes ES y enfermedad pulmonar intersticial, no son clínicamente significativos después de 12 meses de tratamiento. Es importante reconocer las limitaciones de los estudios incluidos en el estudio, particularmente, número de pacientes, dosis de ciclofosfamida, uso de esteroide concomitante, diseño de los estudios incluidos y tiempo de evolución de la enfermedad.

Ia
(E. Shekelle)
Nannini C., 2008

E

Un ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, placebo controlado, concluye que la administración de ciclofosfamida oral (≤ 2 mg/Kg) vs placebo, durante un año, en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a ES sintomática, mostró una diferencia media absoluta en la capacidad vital forzada de 2.53% (IC 95%, 0.28 a 4.79) a favor de la ciclofosfamida versus placebo ($p < 0.03$), así como un efecto benéfico significativo pero modesto sobre la disnea, el engrosamiento de la piel y la calidad de vida. Los efectos sobre la función pulmonar se mantuvieron durante los 24 meses del estudio.

Ib
(E. Shekelle)
Taskhin DP, 2006

E

Los efectos secundarios más comunes entre los pacientes que reciben ciclofosfamida versus placebo incluyen: hematuria, leucopenia, neutropenia, anemia y neumonía. La diferencia entre los grupos fue significativa para leucopenia y neutropenia ($p < 0.05$.)

Ib
(E. Shekelle)
Taskhin DP, 2006

E

Los hallazgos de un estudio de extensión a dos años, para evaluar si los efectos de ciclofosfamida permanecen una vez suspendido el tratamiento, en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a ES, mostró que la administración de ciclofosfamida oral versus placebo mantuvo los efectos benéficos únicamente sobre la disnea hasta los 24 meses.

Ila
(E. Shekelle)
Taskhin DP, 2007

E

Un ensayo clínico multicéntrico doble ciego placebo controlado, concluye que la administración de esteroide oral más ciclofosfamida intravenosa seguida de

Ia
(E. Shekelle)
Hoyles RK, 2006

azatioprina oral, durante un año, para el tratamiento de fibrosis pulmonar en pacientes con ES, estabiliza la función pulmonar.

R

Derivado de los resultados procedentes de ensayos clínicos y a pesar de su toxicidad conocida, el uso de ciclofosfamida debe ser considerado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a ES.

A

(E. Shekelle)

EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis, 2009

R

Es posible que los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada ES, que sean tratados con CF en estadios tempranos de la enfermedad pulmonar, puedan tener una mejor respuesta al tratamiento.

A

(E. Shekelle)

Nannini C., 2008

E

Estudios prospectivos abiertos, retrospectivos y series de casos, sugieren que el empleo temprano de mofetil micofenolato (2g/día) durante al menos 12 meses, en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a ES, produce función pulmonar estable o mejoría, posterior a los 12 meses de tratamiento, hasta en 90% de los casos.

IIa/IIb/IV

(E. Shekelle)

*Liossis SN, 2006
Cuomo G, 2009
Zamora AC, 2008*

R

Se requieren estudios clínicos controlados de adecuada calidad metodológica que permitan sustentar la eficacia de mofetil micofenolato respecto a la mejoría de la función pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a ES.

B/C

(E. Shekelle)

*Derk CT, 2009
Cuomo G, 2009*

E

Los hallazgos de un ensayo clínico placebo controlado aleatorizado, no demostró mejoría en la capacidad de ejercicio al administrar bosentan versus placebo durante doce meses, en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial secundaria a ES. Bosentan no disminuyó la frecuencia de deterioro clínicamente significativo de la función pulmonar.

Ib

(E. Shekelle)

Seibold JR, 2010

R

Hasta el momento, los hallazgos de estudios clínicos no apoyan el uso de bosentan en el tratamiento de enfermedad pulmonar intersticial asociada a ES.

A

(E. Shekelle)

Seibold JR, 2010

4.8 SOBREVIDA Y CAUSAS DE MUERTE

4.8.1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON MORTALIDAD

4.8.1.1. ÍNDICES DE ACTIVIDAD Y ESCALAS

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>Con base en los hallazgos de un meta-análisis en el que se incluyeron 1645 casos incidentes con esclerosis sistémica, se documentaron los factores de riesgo independientes que incrementan la mortalidad: involucro renal (HR 1.9, 195% 1.4 – 2.5), afección cardíaca (HR 2.8, IC95% 2.1 – 3.8), involucro pulmonar (HR 1.6, IC95% 1.2 – 2.2) y presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa 1 (HR 1.3, IC95%, 1.0 – 1.6).</p>	<p>Ia (E. Shekelle) <i>Ioannidis J, 2005</i></p>
<p>E</p>	<p>El involucro de órganos internos y los anticuerpos anti-topoisomerasa 1 son factores determinantes de mortalidad.</p>	<p>Ia (E. Shekelle) <i>Ioannidis J, 2005</i></p>
<p>E</p>	<p>En el paciente con ES el involucro renal, cardíaco y pulmonar, tienden a ocurrir en conjunto.</p>	<p>Ia (E. Shekelle) <i>Ioannidis J, 2005</i></p>
<p>E</p>	<p>La presencia de anticuerpos anticentrómero, anticuerpos anti-U3RNP y el involucro esofágico no afectan en forma adversa la supervivencia del paciente con esclerosis sistémica.</p>	<p>Ia (E. Shekelle) <i>Ioannidis J, 2005</i></p>
<p>E</p>	<p>El paciente que presenta afección grave de un órgano, tiene mayor probabilidad de tener afección grave en otro órgano durante la evolución de la enfermedad. La presencia de esclerosis cutánea difusa al inicio de la enfermedad correlaciona con el involucro renal ($r = 0.23$), afección cardíaca ($r = 0.10$) y la presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa 1 ($r = 0.20$, $p < 0.001$).</p>	<p>Ia (E. Shekelle) <i>Ioannidis J, 2005</i></p>
<p>E</p>	<p>Con base en el seguimiento de una cohorte de 550 pacientes con ES (1547 pacientes/año), se observó que la tasa de mortalidad acumulada es de 3.04 (IC 95% 2.17 – 3.90) muertes por 100 pacientes/año</p>	<p>Iib (E. Shekelle) <i>Hachulla E, 2009</i></p>

E

Los factores genéticos predictores de mortalidad en esclerosis sistémica temprana son los alelos HLA *DRB1*0802* y *DQA1*0501*.

IIb
(E. Shekelle)
Assassi S, 2009

E

Con base en los hallazgos de una cohorte prospectiva (n=250), se observó que la edad > 65 años (HR 4.37, IC95% 1.98 – 9.67, p< 0.001), la capacidad vital forzada < 50% de lo normal (HR 4.83, IC85% 2.06 – 11.31, p<0.001), la presencia de arritmia clínicamente significativa en el electrocardiograma (2.18, IC95% 1.05 – 4.50, p=0.035), hipertensión arterial \geq 140/90 mmHg (HR 3.14, IC95% 1.59 – 6.17, p<0.001), el índice de masa corporal < 18.5, p<0.001) y la presencia de fibrosis pulmonar en la radiografía de tórax (HR 2.46, IC95% 1.20 – 5.02, p=0.014) son predictores significativos de mortalidad en el paciente con esclerosis sistémica temprana.

IIb
(E. Shekelle)
Assassi S, 2009

E

Los hallazgos de un estudio descriptivo analítico en el que se incluyeron 204 pacientes con ES, mostró que los factores pronóstico independiente de mortalidad fueron: edad mayor al momento del diagnóstico, involucro cutáneo difuso, proteinuria, hipertensión pulmonar y elevación de la velocidad de sedimentación globular.

IIb
(E. Shekelle)
Joven B, 2010

E

El sexo femenino, y una baja clase funcional son predictores independientes para la sobrevida en el paciente con HAP asociada a ES.

III
(E. Shekelle)
Condcliffe R. 2009

E

La tasa de sobrevida en un cohorte de 204 pacientes con ES (seguimiento de 8 años, 1635 pacientes/año) fue de 95, 85, 75 y 55% al primer año, a los 5, 10 y 20 años, respectivamente, después del primer síntoma de la enfermedad. La sobrevida fue menor en los pacientes con enfermedad renal e hipertensión pulmonar.

IIb
(E. Shekelle)
Joven B, 2010

E

La hipertensión arterial pulmonar (HR 7.246, IC 95% 4.0 – 13.1)), la edad al primer síntoma (HR 1.052 IC95% 1.025 – 1.080)), la duración de la enfermedad (HR 1.047 por año, IC95% 1.008 – 1.087)) y el score cutáneo de Rodnan (HR 1.045, IC95% 1.023 – 1.066) se asocian con incremento en la mortalidad.

IIb
(E. Shekelle)
Hachulla E, 2009

E

De forma consistente existe evidencia de que la hipertensión pulmonar (HR 2.02, IC95% 1.44 – 2.8, $p < 0.001$) la restricción pulmonar (capacidad vital forzada $< 80\%$ de lo normal (HR 1.64, IC95% 1.1 – 2.4, $p = 0.014$), la presencia de proteinuria (HR 3.3 IC95% 2.1 – 5.2, $p < 0.001$), la escala cutánea modificada de Rodnan (HR 1.20 por 10 puntos del score, IC95% 1.02 – 1.4 $p = 0.024$), la presencia de disnea clase funcional NYHA III o IVC HR 1.6 IC95% 1.1 – 2.3, $p = 0.012$) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (por cada 10% de disminución de lo normal) (HR 1.2 IC95% 1.1 -1.2, $p < 0.001$) son factores de riesgo independiente que predicen el exceso de mortalidad (reducción de sobrevida) en el paciente con ES.

IIb**(E. Shekelle)**

*Tyndalla A, 2010
Mathai SC, 2009*

E

Estudios descriptivos analíticos destacan que las principales causas de muerte asociada con la enfermedad son la hipertensión arterial pulmonar, fibrosis pulmonar y causas cardíacas (insuficiencia cardíaca y arritmias).

IIb/III**(E. Shekelle)**

*Hachulla E, 2009
Tyndall A, 2010
Steen VD, 2007*

E

Las principales causas de muerte no relacionada con la enfermedad incluyen cáncer, infección y alteraciones cardíacas.

IIb**(E. Shekelle)**

*Hachulla E, 2009
Joven B, 2010
Tyndall, 2010*

R

La mejoría en el pronóstico del paciente con ES, es resultado de un diagnóstico temprano, atención médica multidisciplinaria, manejo terapéutico por un experto en el manejo de la enfermedad y el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de la enfermedad en el paciente con crisis renal.

B**(E. Shekelle)**

Hachulla E, 2009

E

Los instrumentos diseñados para evaluar la evolución de la esclerosis sistémica pueden dividirse en tres grupos: a) los que evalúan sólo el grado de afección dérmica (Índice cutáneo modificado de Rodnan), b) los instrumentos que exploran la extensión y la magnitud de alteración de los diferentes órganos y sistemas (ejemplo Medsger TA y cols.) y, c) cuestionarios que evalúan capacidad funcional.

IV**(E. Shekelle)**

*García de la Peña Lefebvre P, 2009
Medsger TA, 1999
Brennan P, 1992*

E

El sistema de evaluación de la afección dérmica modificado de Rodnan, emplea una escala del grado de engrosamiento de la piel (0 a 3) y se limita a 17 áreas anatómicas que incluyen: zonas centrales (cara, superficie anterior del tórax y abdomen) y zonas bilaterales (dedos, dorso de las manos, antebrazos, brazos, muslos, piernas y dorso de los pies). La puntuación máxima que puede presentar un paciente es de 51 puntos.

IV
(E. Shekelle)
Brennan P, 1992

E

El EUSTAR ha creado una escala para evaluar si la enfermedad está activa; para ello se valoran 10 aspectos de la enfermedad y se debe obtener una puntuación ≥ 3 para considerarse que la enfermedad está activa. (ver cuadro XII)

IV
(E. Shekelle)
García de la Peña Lefebvre P, 2009

E

Existen dos escalas validadas para medir el grado de discapacidad de la enfermedad, en concreto la que produce la afección de la mano, la Cochin Hand Function Scale (CHFS), y la afección de la cara y la boca, Mouth Handicap in System Sclerosis (MHISS).

IV
(E. Shekelle)
García de la Peña Lefebvre P, 2009
Duruöz MT, 1996
Brower LM, 2004

R

Es recomendable evaluar el curso de la enfermedad, el grado de afección sistémica y la funcionalidad de todo paciente con ES.

D
(E. Shekelle)
García de la Peña Lefebvre P, 2009
Brower LM, 20043
Medsger TA, 1999

4.9 CRITERIOS DE REFERENCIA

4.9.1 TÉCNICO- MÉDICOS

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

R

Se recomienda referir al médico Reumatólogo y/o Médico Internista, a aquel paciente con evidencia de FR, edema de dedos y anticuerpos antinucleares positivos.

D
(E. Shekelle)
Avouac J, 2011

✓/R

Los pacientes con factores de riesgo para desarrollar crisis renal asociada a esclerosis sistémica se tendrán que referir a segundo nivel de atención de forma inmediata a Reumatología y/o Medicina Interna para su estudio y tratamiento.

Punto de buena práctica

✓/R

Los pacientes que desarrollan hipertensión arterial grave se deberán tratar en Unidad de Cuidados Intensivos con manejo transdisciplinario dependiendo de la situación clínica (Reumatología, Cardiología, Nefrología, Neumología, Medicina del Enfermo en Estado Crítico).

Punto de buena práctica

✓/R

Los datos iniciales que deben tomarse en cuenta para referir al paciente son: fenómeno de Raynaud, anticuerpos antinucleares y dedos tumefactos.

Punto de buena práctica

✓/R

Los pacientes con fenómeno de Raynaud, dedos tumefactos y anticuerpos antinucleares positivos, deben ser evaluados en segundo nivel para realizar capilaroscopia, determinación de anticuerpos anticentrómero y anti-topoisomerasa-I o anti-Scl 70, lo que incrementa la posibilidad de establecer el diagnóstico de esclerosis sistémica de muy reciente inicio.

Punto de buena práctica

✓/R

Se debe referir al segundo nivel de atención (Medicina Interna) a todo paciente con ES cuando presenten datos clínicos de disnea inexplicable, dolor torácico asociado, síncope e intolerancia al ejercicio.

Punto de buena práctica

✓/R

Se debe referir a segundo nivel de atención al paciente con ES cuando la auscultación clínica revele reforzamiento de segundo ruido cardíaco en foco pulmonar y/o tricúspide o soplo en los mismos focos o datos de insuficiencia cardíaca o bien un electrocardiograma con datos de hipertrofia de cavidad derecha más datos de insuficiencia cardíaca congestiva derecha.

Punto de buena práctica



Se debe referir a segundo nivel de atención al paciente con ES cuando la radiografía de tórax muestre imágenes en vidrio despulido y/o patrón intersticial en panal de abeja, hipertrofia de cavidades derechas e hipertrofia de arteria pulmonar.

Punto de buena práctica



Se debe referir a tercer nivel de atención al paciente con diagnóstico establecido de ES con evidencia clínica y de imagen de HAP para realizar evaluación transdisciplinaria, indicar tratamiento, definir el seguimiento y establecer el pronóstico.

Punto de buena práctica

5. ANEXOS

5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.
Publicados durante los últimos 5 años.
Documentos enfocados a diagnóstico y tratamiento.

Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos, estudios descriptivos analíticos y revisiones narrativas sobre el tema: Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Esclerosis Sistémica.

La búsqueda en Pubmed fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: Scleroderma systemic. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): Classification, complications, diagnosis, drug therapy, mortality y therapy, se limitó a la población de adultos mayores de 19 años de edad. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 481 resultados, de los cuales se utilizaron 2 guías por considerarlas pertinentes y de utilidad en la elaboración de la guía.

Protocolo de búsqueda de GPC.

Resultado Obtenido

("Scleroderma, Systemic/classification"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic/complications"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic/diagnosis"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic/drug therapy"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic/mortality"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic/therapy"[Mesh]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms] AND "2001/05/12"[PDat] : "2011/05/09"[PDat])

Algoritmo de búsqueda

1. Scleroderma Systemic [Mesh]
2. Classification [Mesh]
3. Diagnosis [Subheading]
4. Drug therapy [Mesh]
5. Mortality [Subheading]
6. Therapy [Subheading]
7. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8. #1 And #7
9. 2005[PDAT]: 2010[PDAT]
10. #8 and # 9
11. Humans [MeSH]
12. #10 and # 11
13. English [lang]
14. Spanish [lang]
15. #12 OR # 13
16. #12 AND # 15
17. Clinical Trial [ptyp]
18. Meta-Analysis [ptyp]
19. Practice Guideline [ptyp]
20. Randomized Controlled Trial [ptyp]
21. Review [ptyp]
22. Comparative Study [ptyp]
23. Consensus Development Conference, NIH [ptyp]
24. Evaluation Studies [ptyp]
25. #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 #22 OR #23 OR #24
26. #16 AND #25
27. adult[MeSH Terms]
28. #26 AND #27
29. # 1 AND (# 2 OR # 3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #9 AND #11 AND (#12 OR #13) AND (#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 #22 OR #23 OR #24#16) AND (#27)

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 6 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en 6 de estos sitios se obtuvieron 40 documentos, de los cuales se utilizaron 8 documentos para la elaboración de la guía.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	NGC	2	1
2	TripDatabase	45	2
3	NICE	0	0
4	Singapore MOH Guidelines	0	0
5	NHS Evidence - National Library of Guidelines	1	0
6	SIGN	0	0
Totales		48	3

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de desorden de ansiedad. Se obtuvieron 78 revisiones sistemáticas, 5 de los cuales tuvieron información relevante para la elaboración de la guía

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006) .

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento

médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), 2009

Clase	Definición
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un tratamiento dado o procedimiento es benéfico, útil o efectivo.
Clase II	Conflicto de evidencia y/o divergencia de opiniones acerca de la utilidad/ eficacia de un tratamiento dado o procedimiento.
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión es en favor de la utilidad/eficacia.
Clase IIb	La utilidad eficacia es menor que la establecida por la evidencia/opinión.
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento dado o el procedimiento no es de utilidad/efectividad, y en algunos casos puede ser perjudicial.

Nivel de evidencia A	Datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o meta análisis.
Nivel de evidencia B	Datos derivados de ensayos clínicos simples o grandes estudios no aleatorizados.
Nivel de evidencia C	Consensos u opiniones de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros.

Fuente: Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009;30:2493-2537

5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

CUADRO I. CRITERIOS CLÍNICOS PRELIMINARES PARA ESCLEROSIS SISTÉMICA DE MASI AT, ET AL 1980.

Grupo de estudio cooperativo para los criterios de esclerodermia del Colegio Americano de Reumatología: Criterios clínicos preliminares para esclerosis sistémica.
Criterio mayor
1.-Esclerodermia proximal (sensibilidad 91%, especificidad 99%).
Criterios menores
2.-Esclerodactilia, úlceras puntiformes digitales o pérdida de la substancia del cojinete digital distal y fibrosis pulmonar bibasal.

Fuente: Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980;23:581-590.

CUADRO II. CRITERIOS PROPUESTOS PARA FORMAS LIMITADAS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA LIMITADA

Esclerosis sistémica limitada (ESI):	
Fenómeno de Raynaud (FR) documentado objetivamente por:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Observación directa por cualquiera de los 2 métodos siguientes <ol style="list-style-type: none"> A. Palidez B. Cianosis C. Hiperemia reactiva Ó 2. Medición directa de la respuesta al frío por medio de: <ol style="list-style-type: none"> A. Evidencia objetiva posterior al frío B. Prueba de Nielsen o su equivalente 	
Más 1. Capilaroscopia anormal (dilatación y/o áreas avasculares)	
Ó 2. Autoanticuerpos específicos de esclerosis sistémica (anticentrómero, anti-topoisomerasa-I, anti-fibrilarina, anti-PM-Scl, anti-RNA polimerasa I ó III a títulos de 1:100 ó mayores).	
<ul style="list-style-type: none"> • Si el fenómeno de Raynaud sólo es subjetivo, el patrón capilar y los autoanticuerpos específicos (a títulos de >1:100) son requeridos para esclerosis sistémica limitada definida. • La esclerosis sistémica limitada puede sobreponerse con cualquier otra enfermedad. 	
Esclerosis sistémica cutánea limitada (EScl):	
En adición a los criterios para esclerosis sistémica limitada, los pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada se agrega induración de piel distal a los codos, rodillas y por arriba de clavículas. Con piel tirante en dedos, manos, antebrazos, piernas, pies, cuello y cara. En ausencia de tirantez en brazos, tórax, abdomen, espalda y muslos (esclerosis sistémica cutánea difusa).	

Fuente: LeRoy EC, Medsger Jr TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol 2001;28:1573-6.

CUADRO III. LISTA DE CRITERIOS FINALES DETERMINADOS Y RATIFICADOS POR LA ASAMBLEA DEL EUSTAR

(European League Against Rheumatism Scleroderma Trial and Research).

	Criterios seleccionados por expertos.
Criterios considerados que tienen mayor relevancia clínica para el diagnóstico de esclerosis sistémica de muy reciente inicio.	<p>Fenómeno de Raynaud</p> <p>Dedos tumefactos que cambian a esclerodactilia</p> <p>Anormalidades en capilaroscopia de lecho ungueal con patrón de esclerodermia</p> <p>Anticuerpos anti-centrómero positivos</p> <p>Anticuerpos anti-Topoisomerasa-I positivos</p>
Criterios considerados importantes para realizar una referencia temprana	<p>Fenómeno de Raynaud</p> <p>Dedos tumefactos</p> <p>Anticuerpos Antinucleares positivos</p>

Fuente: Avouac J, Franssen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Ann Rheum Dis 2011;70:478-81.

CUADRO IV. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS QUE DISTINGUEN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA LIMITADA DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA DIFUSA

Característica	Limitada	Difusa
Fibrosis cutánea	Áreas distales a los codos y a las rodillas; puede afectar la cara	Áreas próximas o distales a los codos y a las rodillas; pueda afecte a la cara
Forma típica de implicación pulmonar	Hipertensión arterial pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial
Implicación característica de órgano visceral	Enfermedad por reflujo gastroesofagica severa y fenómeno de Raynaud	Crisis renal
Hallazgos en exámenes físicos	Telangiectasia, calcinosis, esclerodactilia, complicaciones isquemicas digiales.	Fricción tendinosa, cambios pigmentarios

Fuente: Hinchcliff M, Varga J. Systemic Sclerosis/Scleroderma: A Treatable Multisystem Disease. Am Fam Physician. 2008; 78: 961-968

CUADRO V. FRECUENCIA Y MANIFESTACIONES ESÓFAGO GASTROINTESTINALES DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

Esófago		Anorrectal	
Hipomotilidad esofágica	(> 90%)	Insuficiencia del esfínter anal interno	(50-70%)
Reflujo gastroesofágico		Prolapso rectal	
Esófago de Barrett		Intestino delgado	(40%)
Esofagitis		Seudoobstrucción intestinal	
Hernia hiatal	Sobrecrecimiento bacteriano (diarrea)		
Estenosis	Telangiectasias		
Colon	(10-50%)	Neumatosis intestinal	(5-10%)
Constipación intestinal		Absorción intestinal deficiente (diarrea)	
Disminución de la motilidad		Hígado	
Telangiectasias		Cirrosis biliar primaria	
Divertículos (boca ancha)	(40-70%)	Hepatitis autoinmunitaria	(5-10%)
Estómago		Hepatitis por medicamentos	
Gastroparesia			
Telangiectasias			
Estómago en sandía			
Sangrado del tubo digestivo			
Gastritis aguda, crónica			

Fuente: Vera Lastra O. Esclerosis sistémica y tracto gastrointestinal abordaje diagnóstico y terapéutico. Reumatol Clin 2006; 2 Supl 3: S24-30

CUADRO VI. ACTUALIZACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR. (DANA POINT 2008)

Hipertensión Arterial Pulmonar

- 1.1 Idiopática
- 1.2 Hereditaria
 - 1.2.1 Receptor de proteína morfogenética ósea
 - 1.2.2 Gen ALK1, endogлина (asociado o no a teleangiectasia hemorrágica hereditaria)
 - 1.2.3 Desconocida
- 1.3 Inducida por drogas o toxinas
- 1.4 Asociada con:
 - 1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
 - 1.4.2 HIV
 - 1.4.3 Hipertensión portal
 - 1.4.4 Enfermedad cardíaca congénita
 - 1.4.5 Esquistosomiasis
 - 1.4.6 Anemia Hemolítica crónica
- 1.5 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- 1' Enfermedad pulmonar veno-oclusiva y/o hemangiomas pulmonar capilar
- 2 Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda.
 - 2.1 Disfunción sistólica
 - 2.2 Disfunción diastólica
 - 2.3 Enfermedad valvular
- 3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxia
 - 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2 Enfermedad pulmonar intersticial
 - 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto obstructivo y restrictivo
 - 3.4 Apnea del sueño
 - 3.5 Hipoventilación alveolar
 - 3.6 Exposición crónica a alturas elevadas
 - 3.7 Anormalidades del desarrollo
- 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
- 5. Hipertensión pulmonar etiología incierta o multifactorial
 - 5.1 Alteraciones hematológicas: enfermedad mieloproliferativa, esplenectomía
 - 5.2 Alteraciones sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, neurofibromatosis, vasculitis
 - 5.3 Alteraciones metabólicas: Enfermedad de Gaucher, enfermedad tiroidea
 - 5.4 Otras: Obstrucción tumoral, mediatinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis

Fuente: Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S43-S54.

CUADRO VII. ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR, ENTIDADES ASOCIADAS CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

Fibrosis pulmonar
-neumonía intersticial no específica (este es un subtipo de fibrosis)
-neumonía intersticial usual (este es un subtipo de fibrosis)
Alveolitis fibrosante
Daño alveolar difuso
Neumonía organizada criptogénica

Fuente: Nannini C. Effects of Cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of Randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10:R 124

CUADRO VIII. ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA, FRECUENCIA Y ASOCIACIÓN CLÍNICA

Autoanticuerpo	Frecuencia (%)	Asociación clínica
Anti-centrómero	16-39	EScl; HP sin FP; CBP; protector para FP y SCR
Anti-topoisomerasa 1	9-39	EScd>EScl; FP; VDS
Anti-RNA polimerasa	4-25	EScd; SCR
Anti-Th/to	1-7	EScl; FP; HP
Anti-U3RNP	1-6	EScd>EScl; enfermedad severa; afección muscular; HP
Anti-PM Scl	0-6	Sobreposición (PM/DM); FP
Anti-Ku	1-3	Afección articular y muscular
Anti-U1RNP	5-35	Síndromes de sobreposición
Anti-U11/U12RNP	1.6-5	FP

EScl=esclerosis sistémica cutánea limitada; EScd=esclerosis sistémica cutánea difusa; SCR =Síndrome de crisis renal; HP=hipertensión pulmonar; FP=fibrosis pulmonar; VSD=vasculopatía digital severa; PM=polimiositis; DM= dermatomiositis.
Fuente: Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:112-16.

CUADRO IX. ASOCIACIONES CLÍNICAS ENTRE SUBTIPOS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA Y AUTOANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE ESCLERODERMIA

Autoanticuerpo	Subtipo (porcentaje con subtipo y autoanticuerpo)	Asociaciones clínicas
Anticuerpo antinuclear	Limitado y difuso (95% - patron nucleolar es más específico-)	Hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial
Anticuerpo anticentromero	Limitada (60- 80%), difusa (2-5%)	Hipertensión arterial pulmonar, úlceras o pérdidas digitales
Anticuerpo Antitopoisomerasa – 1 (anti-Scl-70)	Cutánea difusa (20-40%)	Rapidamente progresiva, engrosamiento cutáneo, crisis renal y fibrosis pulmonar

Fuente: Hinchcliff M, Varga J. Systemic Sclerosis/Scleroderma: A Treatable Multisystem Disease. Am Fam Physician. 2008; 78: 961-968

CUADRO X. PUNTOS CLAVE DE LA CRISIS RENAL EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

Factores de riesgo
Esclerodermia difuso de reciente inicio
Enfermedad cutánea progresiva, active
Fricción tendinosa
Anemia
Nuevos eventos cardíacos
Uso de esteroide (Prednisolona 15 mg/ día)
Presencia de anti ARN polimerasa III
Puntos clínicos clave
Los pacientes con crisis renal tienen una presentación aguda o subaguda con sobrecarga de líquidos y/o síntomas de complicaciones a órgano diana de hipertensión.
Diagnóstico reciente de hipertension (>90%)
Insuficiencia renal aguda
Retinopatía hipertensiva (>60%)
Edema pulmonar (>50%)
Encefalopatía (20%)

Fuente: Denton CP. Renal manifestations of systemic sclerosis—clinical features and outcome assessment. Rheumatology 2008; 47: 54–56

CUADRO XI. MANIFESTACIONES RENALES REPORTADAS EN ESCLERODERMIA

Crisis renal en esclerodermia
Crisis renal normotensa en esclerodermia
MPO- ANCA asociado con glomerulonefritis y vasculitis
Penicilamina asociada a enfermedad renal
Nefropatía asociada a antifosfolipidos
Tasa de filtración glomerular reducida en forma aislada
Reserva funcional renal reducida
Microalbuminuria y proteinuria
Esclerodermia asociado a vasculopatía manifestada por anomalía del índice de resistencia vascular renal y marcadores endoteliales

Fuente: Shanmugam VK, Steen VD. Renal manifestations in scleroderma : Evidence for subclinical Renal Disease as a Marker of Vasculopathy. Int J Rheumatology 2010, 2010 pii:538589 Epub 2010 Aug 17

CUADRO XII. ÍNDICE DE ACTIVIDAD EUSTAR

Score cutáneo modificado de Rodnan > 14	1	Puntuación 0 a 51. 0: piel normal; 1: piel engrosada pero "pellizcable"; 2: engrosamiento de la piel que no permite "pellizcar"; 3: engrosamiento de la piel que no permite moverla "piel adherida a planos profundos"
Escleroedema	.5	
Piel	2	Empeoramiento referido por el paciente durante el último mes a la pregunta ¿ha empeorado su piel?
Necrosis	.5	Úlceras activas incluyendo desde pequeñas necrosis hasta la gangrena digital
Vascular	.5	Empeoramiento referido por el paciente durante el último mes
Artritis	.5	Afección simétrica
Disminución DLCO	.5	DLCO < 80%
Corazón-Pulmón	2	Empeoramiento referido por el paciente durante el último mes a la pregunta ¿ha empeorado su situación cardiopulmonar?
VSG > 30	1.5	Por el método de Wertergreen
Hipocomplementemia	.5	Disminución de C3 y C4 por nefelometría o doble inmunodifusión radial

Fuente: García de la Peña- Lefebvre. Aspectos clínicos novedosos en la esclerodermia. Reumatol Clin 2008;4 Supl 1: S45-49

5.4 MEDICAMENTOS

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS SISTÉMICA

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
3461	Azatioprina	Oral. Adultos: 3 mg / kg de peso corporal / día; la dosis se reduce, de acuerdo con la respuesta y la tolerancia.	TABLETA. Cada tableta contiene: Azatioprina 50 mg. Envase con 50 tabletas	12 meses	Anorexia, náusea, vómito, pancreatitis, fiebre, leucopenia, anemia, pancitopenia, infecciones, hemorragias, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad inmediata	Con el alopurinol se inhibe su biotransformación y aumentan sus efectos adversos. Puede antagonizar el bloqueo neuromuscular producido por pancuronio.	Hipersensibilidad a la azatioprina y en pacientes previamente tratados con agentes alquilantes. Lactancia. Infecciones sistémicas. Precauciones: Disfunción hepática, infecciones sistémicas
2111	Amlodipino	Oral. Adultos: 5 a 10 mg cada 24 horas	TABLETA O CAPSULA Cada tableta o capsula contiene: Besilato o Maleato de amlodipino equivalente a 5 mg de amlodipino	6 meses	Cefalea, fatiga, náusea, astenia, somnolencia, edema, palpitations y mareo	Con antihipertensivos aumenta su efecto hipotensor.	Hipersensibilidad al fármaco, ancianos, daño hepático y deficiencia de la perfusión del miocardio
574	Captopril	Oral. Adultos: 25 a 50 mg cada 8 ó 12 horas; en Insuficiencia cardiaca administrar ¼ de la dosis; dosis máxima 450 mg / día. Niños: 0.15 a 0.30 mg / kg de peso corporal cada 8 horas; en insuficiencia cardiaca 0.5 a 0.6 mg / kg de peso corporal / día.	TABLETA. Cada tableta contiene: Captopril 25 mg. Envase con 30 tabletas.	12 meses	Tos seca, dolor torácico, proteinuria, cefalea, disgeusia, taquicardia, hipotensión arterial, fatiga, diarrea, neutropenia.	Diuréticos y otros antihipertensivos incrementan su efecto hipotensor. Antiinflamatorios no esteroideos disminuyen el efecto antihipertensivo. Con sales de potasio o diuréticos ahorradores de potasio se favorece la hiperpotasemi	Hipersensibilidad a captopril.

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

1751	Ciclofosfamida	Oral. Adultos: 40 a 50 mg / kg de peso corporal, en dosis única o en 2 a 5 dosis.; mantenimiento 2 a 4 mg / kg de peso corporal / día, por 10 días. Niños: 2 a 8 mg / kg de peso corporal ó 60 a 250 mg / m2 de superficie corporal / día, por 6 días; mantenimiento 2 a 5 mg / kg de peso corporal ó 50 a 150 mg / m2 de superficie corporal, dos veces por semana.	GRAGEA. Cada gragea contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 50 mg de ciclofosfamida. Envase con 50 grageas.	12 meses	Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis.	Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorubicina favorecen los efectos adversos.	Hipersensibilidad a ciclofosfamida. Embarazo. Lactancia. Mielosupresión
1752	Ciclofosfamida	Intravenosa. La dosis parenteral de ciclofosfamida depende de la indicación terapéutica, condiciones clínicas del paciente y juicio del médico especialista	SOLUCION INYECTABLE. Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 200 mg de ciclofosfamida. Envase con 5 frascos ampula.	12 meses	Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis	Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorubicina favorecen los efectos adversos.	Hipersensibilidad a ciclofosfamida. Embarazo. Lactancia. Mielosupresión
1753	Ciclofosfamida	Intravenosa. La dosis parenteral de la ciclofosfamida depende de la indicación terapéutica, de las condiciones clínicas del paciente y del juicio del médico especialista.	SOLUCION INYECTABLE. Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 500 mg de ciclofosfamida. Envase con 2 frascos ampula.	12 meses	Náusea, vómito, leucopenia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, trombocitopenia, oligospermia, amenorrea, alopecia, ictericia, hepatitis, anorexia, estomatitis aftosa, enterocolitis.	Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorubicina favorecen los efectos adversos.	Hipersensibilidad a ciclofosfamida. Embarazo. Lactancia. Mielosupresión
502	Digoxina	Oral. Adultos: Carga: 0.4 a 0.6 mg. Subsecuentes 1er día: 0.1 a 0.3 mg cada 8 horas. Mantenimiento: 0.125 a 0.5 mg cada 8	TABLETA Cada tableta contiene: Digoxina 0.25 mg Envase con 20 tabletas.	6 meses	Anorexia, náusea, vómito, diarrea, bradicardia, arritmias ventriculares, bloqueo aurículoventricular, insomnio, depresión,	Los antiácidos y colestiramina disminuyen su absorción. Aumentan los efectos adversos con medicamentos que producen hipokalemia (amfotericina B,	Hipersensibilidad a digitálicos, hipokalemia, hipercalcemia, taquicardia ventricular

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

		horas			confusión	prednisona). Con sales de calcio puede ocasionar arritmias graves	
2112	Diltiazem	Oral Adultos: 30 mg cada 8 horas	TABLETA O GRAGEA Cada tableta contiene: Clorhidrato de diltiazem 30 mg	6 meses	Cefalea, cansancio, estreñimiento, taquicardia, hipotensión, disnea	Favorece los efectos de los betabloqueadores y digitálicos. Con antiinflamatorios no esteroideos disminuye su efecto hipotensor	Infarto agudo del miocardio, edema pulmonar, bloqueo de la conducción auriculoventricular, insuficiencia cardiaca, renal o hepática graves. Precauciones: En la tercer edad y pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada
597	Nifedipino	Oral. Adultos: 30 a 90 mg/ día; fraccionada en tres tomas. Aumentar la dosis en periodos de 7 a 14 días hasta alcanzar el efecto deseado. Dosis máxima 120 mg/ día	CÁPSULA DE GELATINA BLANDA Cada cápsula contiene: Nifedipino 10 mg Envase con 20 cápsulas.	6 meses	Náusea, mareo, cefalea, rubor, hipotensión arterial, estreñimiento, edema.	Con betabloqueadores se favorece la hipotensión e insuficiencia cardiaca, la ranitidina disminuye su biotransformación y con jugo de toronja puede aumentar su efecto hipotensor, con diltiazem disminuye su depuración y fenitoina su biodisponibilidad	Hipersensibilidad al fármaco, choque cardiogénico, bloqueo auriculoventricular, hipotensión arterial, asma y betabloqueadores. Precauciones: En función hepática alterada
599	Nifedipino	Oral. Adultos: 30 mg cada 24 horas, dosis máxima 60 mg/día	COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA Cada comprimido contiene: Nifedipino 30 mg Envase con 30 comprimidos	6 meses	Náusea, mareo, cefalea, rubor, hipotensión arterial, estreñimiento, edema.	Con betabloqueadores se favorece la hipotensión e insuficiencia cardiaca, la ranitidina disminuye su biotransformación y con jugo de toronja puede aumentar su efecto hipotensor, con diltiazem disminuye su depuración y fenitoina su biodisponibilidad	Hipersensibilidad al fármaco, choque cardiogénico, bloqueo auriculoventricular, hipotensión arterial, asma y betabloqueadores. Precauciones: En función hepática alterada
1233	Ranitidina	Oral. Adultos: 150 a 300 mg, cada 12 ó 24 horas; sostén 150 mg cada 24 horas, al acostarse. En Zollinger Ellison la dosis máxima es de 6 g / día. Niños: 2 a 4 mg / kg de peso corporal / día, fraccionada en dosis cada 12 horas.	TABLETA O GRAGEA. Cada tableta o gragea contiene: Clorhidrato de ranitidina equivalente a 150 mg de ranitidina. Envase con 20 tabletas o grageas.	6 meses	Neutropenia, trombocitopenia, cefalea, malestar, mareos, confusión, bradicardia, náusea, estreñimiento, ictericia, exantema.	Los antiácidos interfieren con su absorción, Aumenta los niveles sanguíneos de la glipizida, procainamida, warfarina, metoprolol, nifedipino y fenilhidantoina; disminuye la absorción de ketoconazol	Hipersensibilidad al fármaco.

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

5186	PANTOPRAZOL O RABEPRAZOL U OMEPRAZOL	Oral. Adultos: una tableta o gragea, cada 12 ó 24 horas, durante dos a cuatro semanas	TABLETA O GRAGEA O CAPSULA. Cada tableta o gragea o cápsula contiene: Pantoprazol 40 mg	6 meses	Diarrea, estreñimiento, náusea, vómito, flatulencia, hepatitis, ginecomastia, alteraciones menstruales, reacciones de hipersensibilidad.	Puede retrasar la eliminación del diazepam, de la fenitoína y de otros fármacos que se metabolizan en hígado por el citocromo P450, altera la absorción del ketoconazol y claritromicina	Hipersensibilidad al fármaco.
657	Pravastatina	Oral. Adultos: Iniciar con 10 a 40 mg una vez al día, administrada por la noche.	TABLETA. Cada tableta contiene: Pravastatina sódica 10 mg. Envase con 30 tabletas.	6 meses	Molestias gastrointestinales, erupción cutánea, miopatía, estreñimiento, alteración de pruebas de función hepática.	La ciclosporina incrementa los niveles plasmáticos de pravastatina	Hipersensibilidad al fármaco. Disfunción hepática. Embarazo. Lactancia.
472	Prednisona	Oral. Adultos: 5 a 60 mg / día, dosis única o cada 8 horas. La dosis de sostén se establece de acuerdo a la respuesta terapéutica; posteriormente se disminuye gradualmente hasta alcanzar la dosis mínima efectiva. Dosis máxima 200 mg / día.	TABLETA. Cada tableta contiene: Prednisona 5 mg. Envase con 20 tabletas.	6 meses	Hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, hipokalemia, retención de sodio, superinfecciones, obesidad, osteoporosis, enfermedad ácido - péptica, glaucoma, catarata subcapsular posterior, psicosis, retardo de la cicatrización, retardo del crecimiento (niños), hipertensión arterial, hiperglucemia, cetoacidosis, coma hiperosmolar, necrosis avascular de cadera, estrías cutáneas, catabolismo muscular.	Con digitálicos aumenta el riesgo de arritmias cardíacas e intoxicación digitálica. Aumenta la biotransformación de isoniazida. Aumenta la hipokalemia con diuréticos tiazídicos, furosemida y anfotericina B. La rifampicina, fenitoína y fenobarbital aumentan su biotransformación hepática. Con estrógenos disminuye su biotransformación. Con antiácidos disminuye su absorción intestinal.	Tuberculosis. Úlcera péptica. Crisis hipertensiva. Diabetes mellitus. Insuficiencia hepática y / o renal. Inmunodeprimidos.
4308	Sildenafil	50 a 100 mg/día	TABLETA. Cada tableta contiene: Citrato de sildenafil equivalente a 50 mg de sildenafil. Envase con 4	6 meses	Generales: Frecuentes: síndrome gripal. Ocasionales: edema facial, sed, fotosensibilidad,	La co-administración de 50 mg de sildenafil con cimetidina en voluntarios sanos, puede aumentar las concentraciones plasmáticas del	Hipersensibilidad conocida a los componentes de la tableta. Pacientes bajo tratamiento con donadores de óxido nítrico, nitratos o nitritos orgánicos.

			<p>tabletas</p>	<p>shock, astenia, escalofríos, caídas accidentales, lesiones accidentales.</p> <p>Cardiovasculares:</p> <p>Ocasionales: dolor de pecho, bloqueo AV, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, hipotensión ortostática, isquemia miocárdica, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, alteraciones electrocardiográficas, síncope, cardiomiopatía.</p> <p>Digestivas:</p> <p>Frecuentes: dispepsia, diarrea. La dispepsia es más frecuente con la dosis de 100 mg con respecto a las anteriores.</p> <p>Ocasionales: dolor abdominal, vómitos, glositis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, esofagitis, estomatitis, xerostomía, hemorragia rectal, gingivitis.</p> <p>Endocrinas:</p> <p>Ocasionales: gota, diabetes, edema periférico, hiperglucemia, hipoglucemia, hipernatremia, hiperuricemia.</p> <p>Hemolinfáticas:</p>	<p>sildenafil en alrededor del 56%.</p> <p>La administración de una dosis única de 100 mg de sildenafil en pacientes bajo tratamiento con un inhibidor del CYP3A4 como la eritromicina (500 mg dos veces por día durante 5 días) produjo un aumento de 182% en el área bajo la curva (ABC) del sildenafil. Asimismo, los inhibidores más potentes del CYP3A4 como eritromicina, ketoconazol, itraconazol o mibefradil tienen la capacidad de reducir la eliminación del sildenafil. En pacientes en tratamiento con estos fármacos debe considerarse la reducción de la dosis de sildenafil a 25 mg.</p> <p>Por el contrario, la administración del sildenafil con inductores del CYP3A4 como la rifampicina puede disminuir los niveles plasmáticos de éste.</p> <p>La administración de una dosis única de antiácidos que contienen hidróxido de aluminio o de magnesio no afecta la biodisponibilidad del sildenafil.</p> <p>Los inhibidores del CYP2C9 (tolbutamida, warfarina) o del CYP2D6 (inhibidores selectivos de la recaptación de</p>
--	--	--	-----------------	--	---

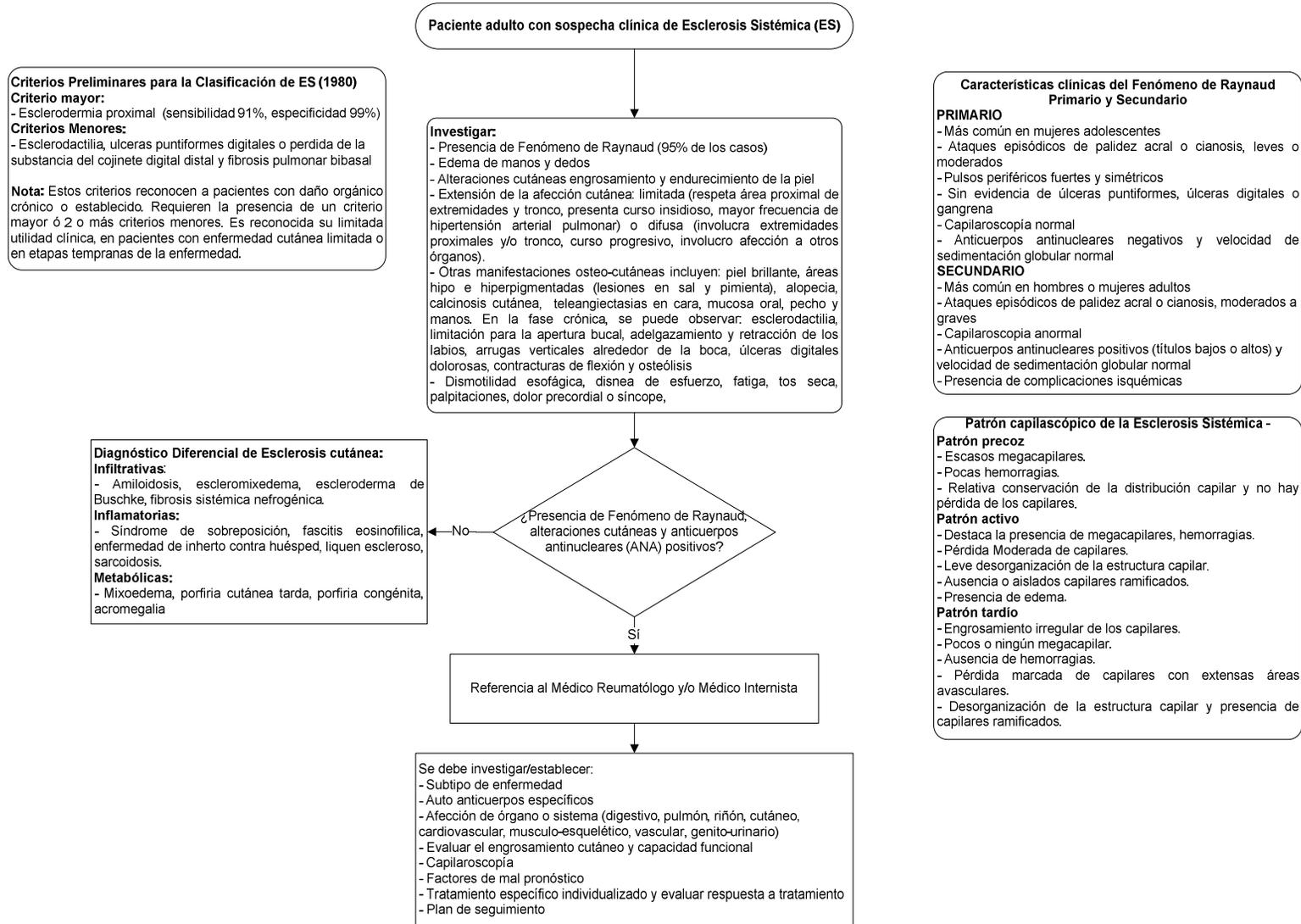
					<p>Ocasionales: anemia, leucopenia.</p> <p>Musculoesqueléticas :</p> <p>Frecuentes: dolor lumbar, artralgia. Ocasionales: artritis, artrosis, mialgia, tenosinovitis, miastenia, dolor óseo, rotura tendinosa.</p> <p>Neurológicas:</p> <p>Frecuentes: cefalea, vértigo. Ocasionales: migraña, ataxia, hipertonía, neuropatía, temblor, mareos, hiporreflexia, parestesia, hiperestesia, midriasis, tinnitus.</p> <p>Psiquiátricas:</p> <p>Ocasionales: depresión, insomnio, pesadillas, somnolencia.</p> <p>Respiratorias:</p> <p>Frecuentes: infección del tracto respiratorio, congestión nasal. Ocasionales: asma, disnea, faringitis, laringitis, sinusitis, bronquitis, tos, incremento en la expectoración.</p> <p>Dermatológicas:</p> <p>Frecuentes: rubefacción, rash. Ocasionales: herpes simplex, urticaria, prurito, úlcera, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa,</p>	<p>serotonina, antidepresivos tricíclicos), los diuréticos tiazídicos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los bloqueantes de los canales de calcio no afectan la farmacocinética del sildenafil.</p> <p>El área bajo la curva (ABC) de su metabolito activo, el N-desmetil-sildenafil, se incrementa en un 62% con el uso de diuréticos ahorradores de potasio o diuréticos del asa y en un 102% con la administración de beta bloqueantes no selectivos. Sin embargo, no se prevé que estos efectos sobre el metabolito activo del sildenafil tengan consecuencias clínicas significativas.</p> <p>No se han encontrado interacciones significativas con tolbutamida o warfarina.</p>	
--	--	--	--	--	---	---	--

					<p>sudoración excesiva.</p> <p>Urogenitales:</p> <p>Frecuentes: infección urinaria.</p> <p>Ocasionales: cistitis, nocturia, eyaculación anormal, edema genital, anorgasmia, incontinencia urinaria, ginecomastia. No han sido reportados casos de priapismo.</p> <p>Sensoriales:</p> <p>Frecuentes: trastornos visuales (fotofobia, visión borrosa y trastorno en la visión de los colores). Estos son más frecuentes con la dosis de 100 mg con respecto a las menores.</p> <p>Ocasionales: conjuntivitis, fotofobia, dolor ocular, ojo seco, cataratas, hemorragia ocular, sordera, otalgia.</p> <p>Laboratorio:</p> <p>Ocasionales: alteraciones en las pruebas de función hepática. La dispepsia y los trastornos visuales fueron más frecuentes con dosis de 100 mg que con dosis menores.</p>		
4309	Sildenafil	100 mg al día	TABLETA. Cada tableta contiene: Citrato de sildenafil equivalente a 100 mg de sildenafil. Envase con 4	6 meses	Ídem	Ídem	Hipersensibilidad conocida a los componentes de la tableta. Pacientes bajo tratamiento con donadores de óxido nítrico, nitratos o nitritos orgánicos.

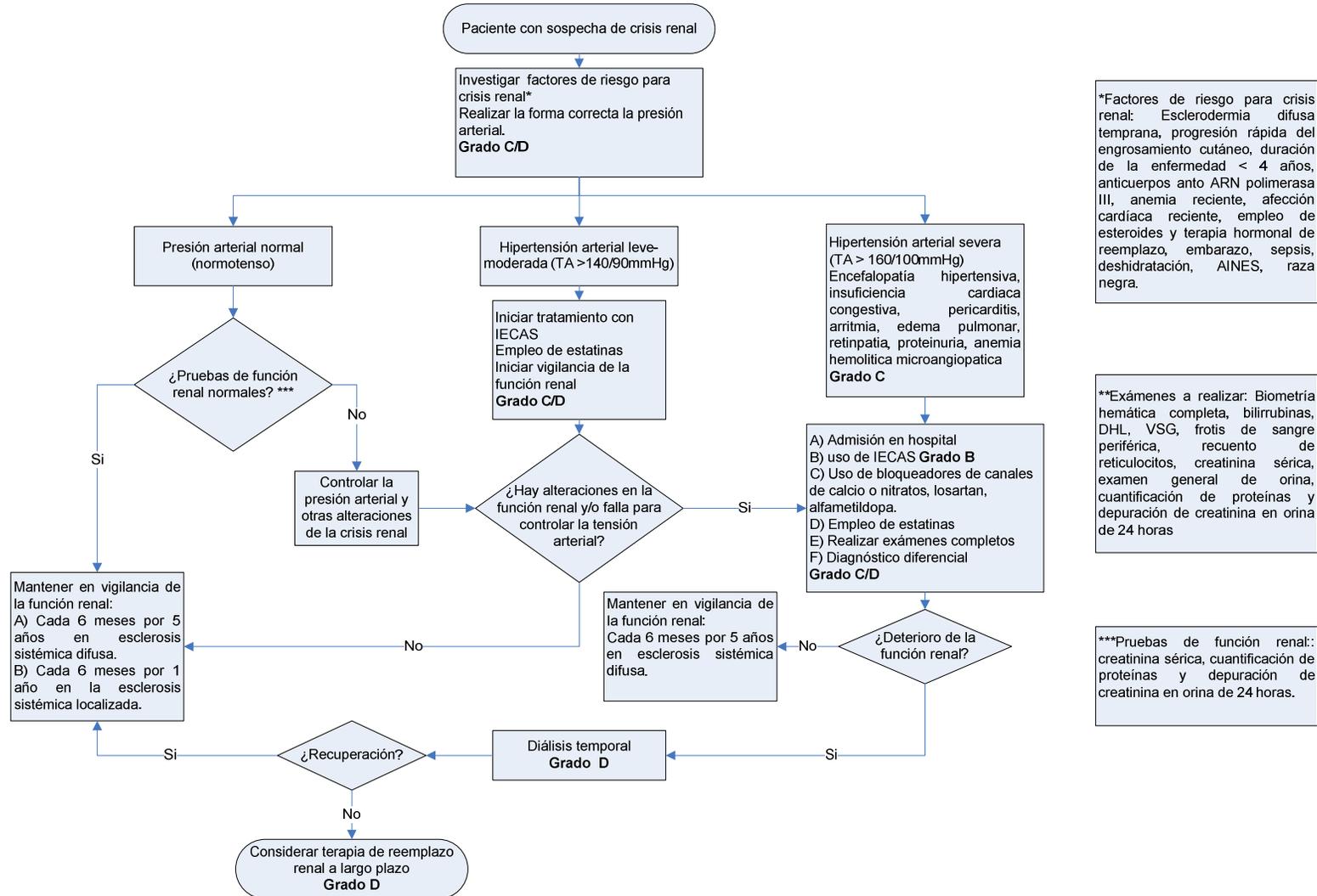
			tabletas.				
623	Warfarina	Oral. Adultos y niños mayores de 12 años: 10 a 15 mg al día durante dos a cinco días, después, 2 a 10 mg al día, de acuerdo al tiempo de protrombina.	TABLETA Cada tableta contiene: Warfarina sódica 5 mg Envase con 25 tabletas	6 meses	El riesgo más frecuente e importante es la hemorragia (6 a 29 %); que ocurre en cualquier parte del organismo. Náusea vómito, diarrea, alopecia, dermatitis.	La mayoría de los medicamentos aumentan o disminuyen el efecto anticoagulante de la warfarina, por lo que es necesario reajustar la dosis de ésta con base en el tiempo de protrombina cada vez que se adicione o se suspenda la toma de un medicamento.	Hipersensibilidad al fármaco. Embarazo, hemorragia activa, intervenciones quirúrgicas o traumatismos recientes, úlcera péptica activa, amenaza de aborto, embarazo, discrasias sanguíneas, tendencia hemorrágica, hipertensión arterial grave. Precauciones: Lactancia, menores de 18 años. La dosis debe ser menor en ancianos y en pacientes debilitados

5.5 ALGORITMOS

Algoritmo 1. Evaluación y Diagnóstico clínico del paciente con sospecha de Esclerosis Sistémica



Algoritmo 2. Diagnóstico y tratamiento de la crisis renal

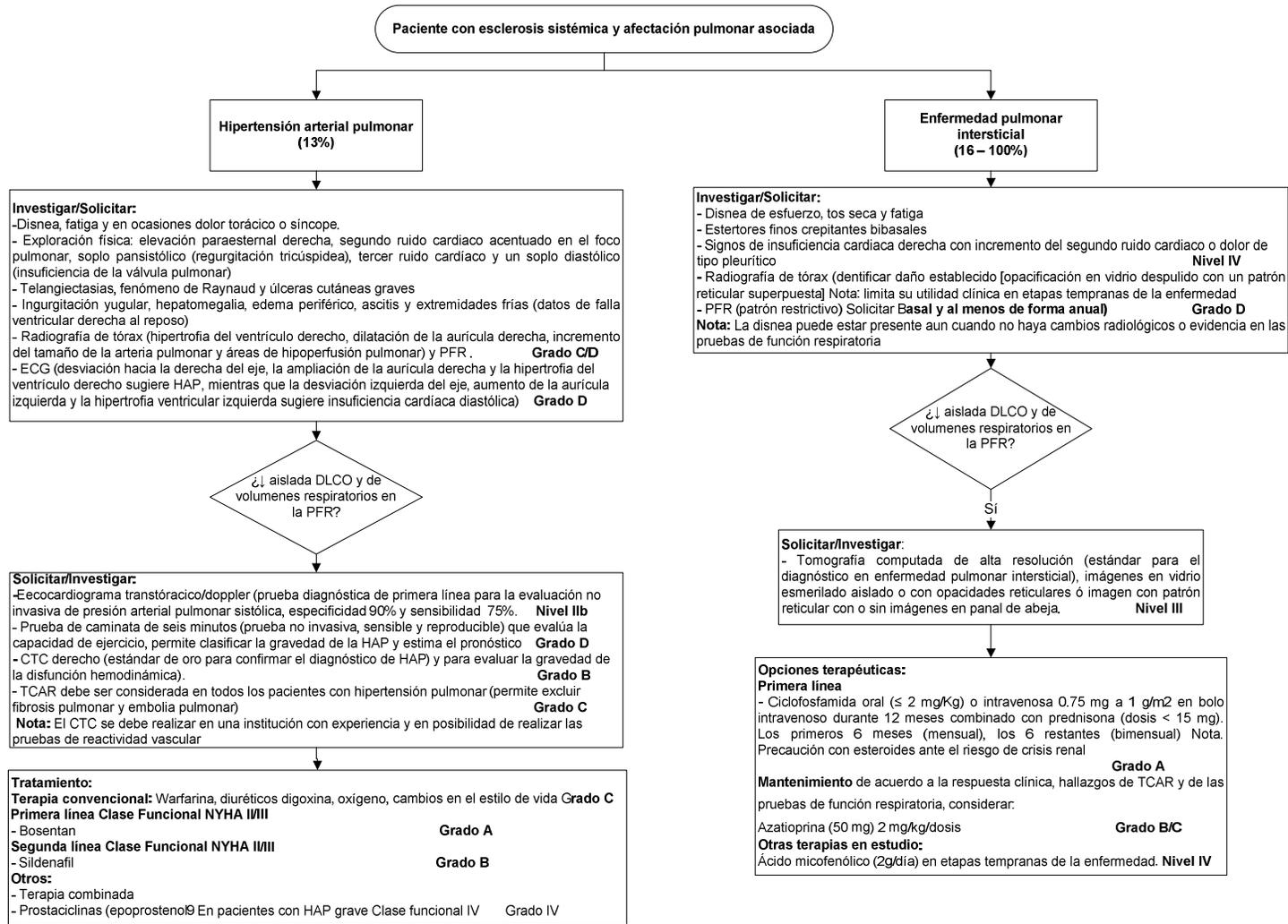


*Factores de riesgo para crisis renal: Esclerodermia difusa temprana, progresión rápida del engrosamiento cutáneo, duración de la enfermedad < 4 años, anticuerpos anto ARN polimerasa III, anemia reciente, afección cardíaca reciente, empleo de esteroides y terapia hormonal de reemplazo, embarazo, sepsis, deshidratación, AINES, raza negra.

**Exámenes a realizar: Biometría hemática completa, bilirrubinas, DHL, VSG, frotis de sangre periférica, recuento de reticulocitos, creatinina sérica, examen general de orina, cuantificación de proteínas y depuración de creatinina en orina de 24 horas

***Pruebas de función renal: creatinina sérica, cuantificación de proteínas y depuración de creatinina en orina de 24 horas.

Algoritmo 3. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica



Abreviaturas: PFR (Pruebas de función respiratoria), TCAR (Tomografía computada de alta resolución), ECG (electrocardiograma), CTC (Cateterismo cardíaco), DLCO (capacidad de difusión del monóxido de carbono)

6. GLOSARIO.

Crisis renal: Se define como insuficiencia renal oligúrica rápidamente progresiva y/o hipertensión arterial grave rápidamente progresiva de reciente presentación que ocurren durante el curso de la esclerosis sistémica.

Crisis renal normotensa: Incremento en los niveles séricos de creatinina mayores al 50% sobre la basal o un incremento mayor o igual al 20% del límite superior normal y unos de las siguientes características, proteinuria > ++ en tira reactiva, hematuria mayor a ++ en tira reactiva o mayor o igual a 10 eritrocitos en orina, trombocitopenia menor a 100 000, hemolisis.

Esclerosis sistémica cutánea limitada: Se define como el engrosamiento cutáneo en áreas distales es a codos y rodillas.

Esclerosis sistémica difusa: La presencia de engrosamiento cutáneo proximal así como también distal a codos y rodillas.

Hipertensión arterial pulmonar: se define como presión arterial pulmonar media (PAPm) > 25 mmHg en reposo o > 30 mm Hg durante el ejercicio, junto con una presión de enclavamiento capilar pulmonar de \leq 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar de más de 3 mm. Hg/L/min (unidades Woods).

Inducción: período de tratamiento intensivo que tiene el objetivo de alcanzar mejoría clínica significativa y respuesta sostenida en un paciente con enfermedad activa

Mantenimiento: período de tratamiento posterior a la administración de un tratamiento de inducción que tienen el objetivo de mantener al paciente libre de actividad de la enfermedad

Remisión: estabilización o mejoría de la función renal, resolución de las anomalías del sedimento urinario (ausencia de hematuria y cilindros celulares), proteinuria < 1gramo/día y normalización de C3, por al menos 6 meses

Respuesta: estabilización o mejoría de la función renal, disminución \geq 50% de la hematuria (menos de 10 eritrocitos por campo) y cambio significativo en la proteinuria (disminución \geq 50% si el rango basal era nefrótico, pero menos de 3gramo/día; \leq 1gramo/día si el nivel basal era no nefrótico), por al menos 6 meses

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Akoglu H, Atilgan 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 :1223-1229.
2. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, et al. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1112-1118.
3. Allanore Y, Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S48-S53.
4. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:218-221.
5. Al-Dhafer FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:269-277.
6. Alivernini S, De Santis M, Tulusso B, et al. Skin ulcers in systemic sclerosis: determinants of presence and predictive factors of healing. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:426-435.
7. Anders HJ, Sigl T, Schattenkirchner M. Differentiation between primary and secondary Raynaud's phenomenon: a prospective study comparing nailfold capillaroscopy using an ophthalmoscope or stereomicroscope. *Ann Rheum Dis* 2001;60: 407-409.
8. Assassi S, Del Junco D, Sutter K, et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1403-1411.
9. Attar A. Digestive manifestations in systemic sclerosis. *Ann Med Interne* 2002;153:260-264.
10. Au K, Singh MK, Bodukam V, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis- A systematic review and meta analysis. *Arthritis Rheum* 2011 Apr 7. doi: 10.1002/art.30380. [Epub ahead of print]
11. Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008;67:808-814.
12. Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011;70:476-481.
13. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-434.
14. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2049-2056.
15. 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 :870-872.

16. Batal I, Domsic R, Shafer A, et al. Renal biopsy findings predicting outcome in scleroderma renal crisis. *Human Pathology* 2009;40:332-340.
17. Bellisai F, Morozzi G, Scaccia F, et al. Evaluation of the effect of Bosentan treatment on proinflammatory cytokine serum levels in patients affected by Systemic Sclerosis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24:261-264.
18. Belloli L, Carlo-Stella N, et al. Myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008;47:1070-1072.
19. Bergman R, Sharony L, Shapira D, et al. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol* 2003;139: 1027-1030.
20. Biró E, Szekanez Z, Czirják L, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2006;25:240-245.
21. Boueiz A, Mathai SC, Hummers LK, Hassoun PM. Cardiac complications of systemic sclerosis: recent progress in diagnosis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:696-703.
22. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG, Selmi C, et al. Recent advances in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36:176-200.
23. Brennan P, Silman A, Black C, et al. Reliability of skin involvement measures in scleroderma. The UK Scleroderma Study Group. *Br J Rheumatol* 1992;31:457-60.
24. Brower LM, Poole JL. Reliability and validity of the Duruoz Hand Index in persons with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 2004; 51:805-809.
25. Byers RJ, Marshall DA, Freemont AJ. Pericardial involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:393-394.
26. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology* 2007;46:1566-1569.
27. Castro SV, Jimenez SA. Biomarkers in systemic sclerosis. *Biomark Med* 2010;4:133-147.
28. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:181-190.
29. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119-1123.
30. Chatterjee S. Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Nov 2. [Epub ahead of print]
31. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:223-235.
32. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151-157.
33. Cuomo G, Abignano G, Iudici G, et al. Effectiveness and safety of mycophenolate mofetil in the treatment of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (Suppl 10):468
34. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004;43:719-726.
35. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:31-36.
36. DeMarco P, Weisman M, Seibold J, 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;29:83-2989.

37. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1336-1340.
38. Denton CP, Lapadula G, Mounthon L, Muller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology* 2009; 48: 32-48.
39. Denton CP, Black CM. Scleroderma- clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 271- 290.
40. Denton CP. Renal manifestations of systemic sclerosis—clinical features and outcome assessment. *Rheumatology* 2008; 47: 54–56.
41. Denton CP, Pope JE, Peter HH, et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1222-1228.
42. Derk CT, Grace E, Shenin M, et al. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48:1595-1599.
43. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004;232:560-567.
44. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:841-860.
45. Di Ciaula A, Covelli M, Berardino M, et al. Gastrointestinal symptoms and motility disorders in patients with systemic scleroderma. *BMC Gastroenterol.* 2008 Feb 27;8:7.
46. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, et al. Natriuretic peptides in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:278-284.
47. Duruöz MT, Poiraudau S, Fermanian J, et al. Development and validation of a rheumatoid hand functional disability scale that assesses functional handicap. *J Rheumatol* 1996;23: 1167-1172.
48. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine* 2002; 81:139–153.
49. Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 2009;61:958-965.
50. Franck-Larsson K, Graf W, Rönnblom A. Lower gastrointestinal symptoms and quality of life in patients with systemic sclerosis: a population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:176-182.
51. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008;48:36–39.
52. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-2537.
53. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-2157.
54. Galiè N, Rubin Lj, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-2100.
55. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-3019.

56. Galluccio F, Walker UA, Nihtyanova S, et al. Registries in systemic sclerosis: a worldwide experience. *Rheumatology* 2011;50:60-68.
57. García de la Peña- Lefebvre. Aspectos clínicos novedosos en la esclerodermia. *Reumatol Clin* 2008;4 Supl 1: S45-49.
58. García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez Rubio S, Valero Expósito M, et al. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology* 2008;47:464-466.
59. Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2009;36:330-336.
60. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009;136:1333-1340.
61. Goldin JG, Lynch DA, Stollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008;134:358-367.
62. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinérAIR-Sclérodermie study. *Rheumatology* 2009;48:304-308.
63. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1878-1884.
64. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest* 2009;136:1211-1219.
65. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-3800.
66. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009 ;60:1831-1839.
67. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40:78-83.
68. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol* 2010;37:42-53.
69. Hant FN, Herpel LB, Silver RM. Pulmonary manifestations of scleroderma and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2010;31:433-449.
70. Hassoun P. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2011;40:3-17.
71. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA Jr. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1128-1134.
72. Herrick AL, Cutolo M. Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2010;62:2595-2604.
73. Herrick AL, Moore TL, Murray AK, et al. Nail-fold capillary abnormalities are associated with anti-centromere antibody and severity of digital ischaemia. *Rheumatology* 2010;49:1776-1782.
74. Hinchcliff M, Varga J. Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. *Am Fam Physician* 2008;78:961-968.
75. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003;5:80-93.
76. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962-3970.

77. Hudson M, Baron M, Weinfeld J, et al. An International, web based, prospective cohort study to determine whether the use of AE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis is associated with worse outcomes- methodology and preliminary results. *Int J Rheumatol* 2010;2010 pii: 347402. Epub 2010 Sep 14.
78. Hudson M, Thombs BD, Steele R, et al. Health-related quality of life in systemic sclerosis: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2009;61:1112-1120.
79. Hudson M, Fritzler MJ, Baron M, et al. Systemic sclerosis: establishing diagnostic criteria. *Medicine* 2010;89:159-165.
80. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology* 2008;47:1185-1192.
81. Ioannidis J, Vlachoyiannopoulos P, Haidich A, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005;118:2-10.
82. Janiak P, Thumshirn M, Menne D, et al. Clinical trial: the effects of adding ranitidine at night to twice daily omeprazole therapy on nocturnal acid breakthrough and acid reflux in patients with systemic sclerosis--a randomized controlled, cross-over trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1259-1265.
83. Jara LJ, Barrera A. Afección renal en la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin* 2006;2: 20-23. review
84. Joven B, Almodovar R, Carmona L, et al. 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: 285-293.
85. Kawald A, Burmester GR, Huscher D, et al. Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol* 2008;35:1830-1837.
86. Khanna D, Denton CP. Evidence-based management of rapidly progressing systemic sclerosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2010; 24: 387-400.
87. Khimdas S, Harding S, Bonner A, et al. Associations with digital ulcers in a large cohort of systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group registry. *Arthritis Care Res* 2011;63:142-149.
88. Kingdon EJ, Knight CJ, Dustan K, et al. Calculated glomerular filtration rate is a useful screening tool to identify scleroderma patients with renal impairment. *Rheumatology* 2003; 42:26-33.
89. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985-3993.
90. Kowal- Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al. Eular recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-628.
91. Kowal-Bielecka O, Delcroix M, Vonk-Noordegraaf A, et al. Outcome measures in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008;47:39-41.
92. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48:14-18.
93. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis - an association with dynamics of processes of angiogenesis and vasculogenesis. *Microvasc Res* 2010;80:534-539.
94. Langleben D, Brock T, Dixon R, et al. STRIDE 1: effects of the selective ETA receptor antagonist, sitaxsentan sodium, in a patient population with pulmonary arterial hypertension that meets traditional inclusion criteria of previous pulmonary arterial hypertension trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:80-84.
95. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology* 2010;49:490-500.

96. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15:202-205.
97. LeRoy EC, Medsger T. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:485-488.
98. LeRoy EC and Medsger Jr TA. Criteria for the Classification of Early Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573-1576.
99. Lewandowski B, Domyslawska I, Klimiuk PA, Sierakowski S. Kidney crisis in systemic sclerosis. *Rocz Akad Med Bialymist* 2005; 50: 294-296.
100. Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2006;45:1005-1008.
101. Maione S, Cuomo G, Giunta A, et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:721-727.
102. Masi AT, Rodman GP, Medsger TA Jr, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590.
103. Matucci-Cerinic M, Steen V, Nash P, Hachulla E. The complexity of managing systemic sclerosis: screening and diagnosis. *Rheumatology* 2009;48:8-13.
104. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:32-38.
105. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:569-577.
106. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:469-475.
107. Mathai SC, Hassoun PM. Therapy for pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:642-648.
108. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246-2255.
109. McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G, et al. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48:25-31.
110. McLaughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest* 2006;36:10-15.
111. Medrano Ramirez GF, Vera-Lastra O, Jara LJ. Tratamiento de la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin* 2006;2:42-45.
112. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999;26:2159-2167.
113. Black CM, Akesson A, Bacon PA, Harris CA, Jablonska S, Jayson MI, Jimenez SA, Krieg T, Leroy EC, Maddison PJ, Russell ML, Schachter RK, Wollheim FA, Zachariae H
114. Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:46-52.
115. Meune C, Avouac J, Wahbi K, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:1803-1809.

116. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-492.
117. Morgan C, Knight C, Lunt M, et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003;62:146-150.
118. Mouthon L, Bérezné A, Guillevin L, Valeyre D. Therapeutic options for systemic sclerosis related interstitial lung diseases. *Respir Med* 2010;104:59-69.
119. Mouthon L, Bérezné A, Bussone G, Noël LH, Villiger PM, Guillevin L. Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40: 84-91.
120. Murray A, Moore T, Manning J, et al. Noninvasive Imaging Techniques in the assessment of scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1103-1111.
121. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R124.
122. Navarro C. Afección pulmonar en la esclerosis sistémica. Alveolitis, fibrosis e hipertensión arterial pulmonar. *Reumatol Clin* 2006;2:16-19.
123. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008;63:1-41.
124. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, et al. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM* 2010;103:109-115.
125. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:112-116.
126. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:120-123.
127. Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I, et al. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Rheumatology* 2010;49:583-587.
128. Pham PT, 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: 2565- 2569.
129. Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 692-695.
130. Penn H, Howie AJ, kingdom EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM* 2007;10:485-494.
131. Phung S, Strange G, Chung LP, et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in an Australian scleroderma population: screening allows for earlier diagnosis. *Intern Med J* 2009;39:682-691.
132. Ramirez A, Varga J. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: clinical manifestations, pathophysiology, evaluation, and management. *Treat Respir Med* 2004;3:339-352.
133. Reveille J, Solomon D, American College of Rheumatology ad hoc Committee on Immunology Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunology tests: Anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;49:399-412.
134. Rhew EY, Barr WG. Scleroderma Renal Crisis: New Insights and Developments. *Current Rheumatology Reports* 2004; 6: 129-136.
135. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut* 2006;55:388-394.

136. Robertson L, Pignone A, Kowal-Bielecka O, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: diagnostic pathway and therapeutic approach. *Ann Rheum Dis* 2005;64:804-807.
137. Rojas-Serrano J. Epidemiología. Diferencias étnicas en la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin* 2006;2:2-5.
138. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
139. Sallam H, McNearney TA, Chen JD. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:691-712.
140. Sampliner RE. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-1895.
141. Sánchez-Román J, Opitz CF, Kowal-Bielecka O, et al. Screening for PAH in patients with systemic sclerosis: focus on Doppler echocardiography. *Rheumatology* 2008;47:33-35.
142. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149-1153.
143. Scheja A, Bartosik I, Wuttge DM, Hesselstrand R. Renal function is mostly preserved in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2009;38:295-298.
144. Seibold JR, Denton CP, Furst DE, et al. Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2010;62:2101-2108.
145. Shah AA, Wigley FM. Often forgotten manifestations of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:221-238.
146. Shanmugam V, Steen V. Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy. *Int J Rheumatol* 2010;2010 pii:538589 Epub 2010 Aug 17
147. Shor R, Hlabe A. New trends in the treatment of scleroderma renal crisis. *Nephron* 2002;92:716-718.
148. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:521-530.
149. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-S54.
150. Silveira Torre L. Afección cardíaca en la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin* 2006;2:31-36.
151. Smith V, Pizzorni C, Keyser F et al. Reliability of the qualitative and semiquantitative nailfold videocapillaroscopy assessment in a systemic sclerosis cohort: a two-centre study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1092-1096.
152. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-944.
153. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516-522.
154. Steen VD, et al. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1984; 76: 779- 786.
155. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315-333.
156. Steen VD, Medsger T. Long Term Outcomes of scleroderma Renal Crisis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 600-603.
157. Steen VD, Constantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1990;113: 352-357.

158. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:35-42.
159. Steen VD, Medsger TA. Case- control study of corticosteroid and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1613-1619.
160. Stringham R, Shah NR. Pulmonary arterial hypertension: an update on diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010;82:370-377.
161. Strollo D, Goldin J. Imaging lung disease in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:156-1561.
162. Sunderkötter C, Herrgott I, Brückner C, et al. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol* 2009;160:835-843.
163. Sweiss NJ, Hushaw L, Thenappan T, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:8-18 Review Teixeira L, Mahr A, Berezne A, et al. Scleroderma Renal Crisis, Still a Life- Threatening Complication. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1108: 249-258.
164. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-2666.
165. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1026-1034.
166. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67: 110-116.
167. Thombs BD, Taillefer SS, Hudson M, Baron M. Depression in patients with systemic sclerosis: a systematic review of the evidence. *Arthritis Rheum* 2007;57:1089-1097.
168. Thompson AE, Pope JE. A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1998;37:1320-13238.
169. Tyndall A, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809-1815.
170. Vera Lastra O. Esclerosis sistémica y tracto gastrointestinal abordaje diagnóstico y terapéutico. *Reumatol Clin* 2006;2: 24-30.
171. Vera-Lastra OL, Jara-Quezada LJ. Alteraciones endocrinas en la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin* 2006;2:37-41.
172. Vera-Lastra OL, Medina-García G, Guadalupe-Reséndiz-Pérez L, et al. Systemic sclerosis and hypothyroidism. *Gac Med Mex* 2007;143:471-475.
173. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, 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;66:754-763.
174. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48:40-44.
175. Wipff J, Allanare Y, Soussi F, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2882-2888.
176. Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008;102:150-155.

8. AGRADECIMIENTOS.

Se agradece a las autoridades de Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los cursos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social. Así mismo, se reconoce el apoyo y trabajo desarrollado por el grupo de expertos.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Lic. Abraham Ruiz López	Edición División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE Comisionado UMAE HG CMNR

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Je fe de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dr. Juan Bernardo Bruce Diamond Hernández	Comisionado a la División de Excelencia Clínica
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador