

Universidad de la República
Facultad de Medicina
Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”
Clínica Médica “B”

Enfermedad renal en esclerosis sistémica:
Estudio analítico en pacientes del Hospital de Clínicas, Uruguay en el período
1986-2016

Prof. Dr. Leonardo Sosa

Prof. Adj. Ricardo Silvariño

Dra. Betiana Sottolano

Br. Lucía Ferraz Baraybar ·
Br. Rodrigo Medina Viera
Br. Santiago Moyano Vallarino
Br. Camila Rodríguez Hermida
Br. Florencia Rodríguez Montani

INDICE

Resumen	Pág. 1
Introducción	Pág. 2
Objetivos	Pág. 10
Metodología	Pág. 11
Resultados	Pág. 13
Conclusiones y perspectivas	Pág. 17
Anexos	Pág. 18
Referencias bibliográficas	Pág. 26

RESUMEN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune sistémica, de evolución crónica y etiología desconocida. Se plantea que en su desarrollo participan factores genéticos y ambientales. Presenta una expresión clínica variada, resultado de la interacción de tres elementos principales que intervienen en su patogenia: vasculopatía proliferativa, desregulación inmune, y remodelación y disposición anormal de la Matriz Extracelular (MEC), lo que deriva en la fibrosis característica de la enfermedad. La fibrosis puede comprometer la piel y diversos órganos, especialmente pulmones, tracto gastrointestinal, corazón y riñones. El pronóstico de la enfermedad se encuentra determinado mayormente por el grado de compromiso visceral.

El compromiso renal es poco prevalente según las diferentes series consultadas. La manifestación más característica es la crisis renal esclerodérmica (CRE), que ocurre en 4 - 6% de los pacientes con ES y se define por la presencia de hipertensión severa y/o falla renal oligoanúrica rápidamente progresiva sin otra causa que las explique. Previo al desarrollo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la CRE era causa frecuente de muerte. A pesar de que estos fármacos cambiaron el pronóstico, continúa siendo una manifestación grave de la enfermedad, a menudo asociada a un mal pronóstico a largo plazo. Otras manifestaciones del compromiso renal en la ES son las alteraciones del sedimento, proteinuria y hematuria como expresión de lesión glomerular, manifestaciones vinculadas a compromiso tubulointersticial, o desarrollo de hipertensión arterial. En Uruguay existen escasos estudios sobre pacientes con esclerosis sistémica, y en los mismos no se incluye la evaluación de la afectación renal. El objetivo del presente trabajo fue determinar la prevalencia, características clínicas y analíticas de la enfermedad renal en pacientes con ES. Se realizó un estudio retrospectivo y observacional, obteniéndose datos de la historia clínica de los pacientes con diagnóstico de ES asistidos en el Hospital de Clínicas en el periodo 1986-2016. Se encontró enfermedad renal en 5.8% de los casos. La presentación clínica fue como crisis renal esclerodérmica en dos casos e injuria renal aguda en un caso. Todos los pacientes con enfermedad renal presentaban otros compromisos viscerales al momento del diagnóstico de la misma. Dos de los tres pacientes requirieron tratamiento sustitutivo de la función renal permanente.

PALABRAS CLAVE

Esclerosis Sistémica, Enfermedad renal, Crisis Renal Esclerodérmica.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune, sistémica, caracterizada por la fibrosis cutánea, daño endotelial, afección inflamatoria de vasos sanguíneos, tejidos osteomusculares y órganos internos (1). La prevalencia de la enfermedad varía de acuerdo a la situación geográfica, y es diferente en distintas etnias (2). Se estima que afecta a 1-2 individuos cada 100.000 habitantes, más frecuentemente mujeres, en edades entre los 30 y los 50 años (3,4). Se trata de una enfermedad crónica de baja prevalencia y alta morbimortalidad con gran repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes (5).

Etiopatogenia. Los hallazgos orientan a que existe una lesión a nivel endotelial que genera la activación de una cascada inmunológica, llevando a la liberación de mediadores inflamatorios, proliferación de fibroblastos y producción de colágeno generando depósito del mismo, todo lo cual conduce al daño orgánico (6). Asociada a este proceso se ha detectado la presencia de autoanticuerpos específicos que contribuyen al desarrollo del daño (7). En determinados estudios se ha descrito cierta predisposición genética vinculada a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) (2). Últimamente los factores ambientales han tomado un rol prominente en la etiopatogenia de la ES, dado que se ha evidenciado que pueden estar relacionados con la alteración vascular y la producción de esclerosis (2). Si bien existen evidencias de la coexistencia de factores genéticos, ambientales, vasculares, inmunológicos y hormonales, se considera aún como una enfermedad de etiología desconocida (8).

Criterios diagnósticos. El diagnóstico de la esclerosis sistémica es clínico, inmunológico y capilaroscópico. Los criterios actuales de clasificación propuestos por EULAR (European League Against Rheumatism) en el año 2013 (5) tienen una buena sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad en etapas tempranas. Además de la clínica incluyen la valoración de parámetros inmunológicos (autoanticuerpos) y de la capilaroscopia que han demostrado estar relacionados con la ES. En referencia a la clínica se considera la presencia de lesiones cutáneas proximales con al menos dos de los siguientes criterios: esclerodactilia, úlceras digitales y/o fibrosis pulmonar (5). Los criterios se detallan en la tabla 1. El puntaje total se calcula sumando los puntos en cada categoría. En los pacientes que presentan un puntaje mayor o igual a 9 se realiza diagnóstico de esclerosis sistémica con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 92% (9). El estudio inmunológico se realiza mediante la determinación de anticuerpos anti-nucleares (ANA), anticuerpos anti-ENA (Ro, La, Sm y RNP), anticuerpos anti-topoisomerasa I (Scl-70), anticuerpos anti-ARN polimerasa III y anticuerpos anti-centrómero (6).

Los ANA están presentes en el 90%-100% de los pacientes con ES. Los Scl-70 se encuentran en el 21%-34% de los casos, más asociados con la forma difusa, estando vinculados al desarrollo de alveolitis fibrosante. Los anticuerpos anticentrómero están presentes en 15-43% de los pacientes con ES (70-80% se encuentran relacionados con la forma limitada), y muestran asociación con el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar. Los anticuerpos anti-ARN polimerasa III se asocian mayoritariamente a la forma difusa de la enfermedad, y al desarrollo de crisis renal esclerodérmica (5-7,9). Además de la dosificación inmunológica es clave la realización de una capilaroscopia que informa la presencia de patología capilar. El patrón típico en los pacientes con esclerosis sistémica incluye anomalías como: presencia de capilares aumentados de tamaño (megacapilares), pérdida de capilares, con o sin hemorragia pericapilar. En la ESD se ve predominantemente pérdida de capilares (5,10).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la ES: Colegio Americano de Reumatología en colaboración con la Liga Europea Contra el Reumatismo. 2013.(9)		
ITEM	SUB-ITEM	SCORE
Afinamiento de la piel de los dedos de las dos manos extendido desde región proximal hasta la articulación metacarpofalángica. (criterio suficiente)		9
Afinamiento de la piel de los dedos (solo tiene valor el puntaje más alto).	Puffy fingers (2)	2
	Esclerodactilia de los dedos (entre articulación metacarpofalángica e interfalángica proximal)	4
Lesiones en punta de dedos (solo tiene valor el puntaje más alto).	Ulceras digitales (2)	2
	Lesiones en mordedura de ratón (3)	3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia anormal		2
Hipertensión arterial pulmonar y/o patología pulmonar intersticial	HTP (2) EI (2)	2 (Máximo)
Fenómeno de Raynaud		3
Auto-anticuerpos	Anticentrómero (1) Antitopoisomerasa I (anti Scl- 70) (1) Anti ARN polimerasa III (1)	3 (Máximo)
ES: Esclerosis Sistémica. HTP: Hipertensión pulmonar. EI: Enfermedad intersticial		

Presentación Clínica. Compromiso cutáneo. El compromiso cutáneo forma parte de las lesiones constantes de la ES, apareciendo aproximadamente en el 100% de los pacientes (6).

Existe engrosamiento de la piel a predominio de las regiones periarticulares metacarpofalángicas; puede existir esclerodactilia pero con su sola presencia no se puede realizar el diagnóstico. Dichas lesiones evolucionan en tres diferentes fases: en la primera, edematosa, la piel se caracteriza por presentar edema, piel tensa y cambios de la coloración; en la siguiente fase, denominada indurada, se puede observar un engrosamiento de la dermis generando adherencias a estructuras profundas y pérdida de los pliegues cutáneos; por último, en la fase atrófica desaparece el engrosamiento de la dermis aunque la epidermis sigue atrófica, y puede observarse pérdida de pelo, hiperpigmentación de la zona (aspecto moteado) y desaparición de la sudoración (5,6). Pueden observarse además úlceras en zonas acras, al igual que en aquellas expuestas a traumatismos; estas surgen por la mala vascularización. Si bien en la región facial pueden hallarse lesiones, lo más frecuente es que se adquiera un aspecto de “pseudorejuvenecimiento”: se pierden las líneas de expresión facial, los párpados se ven atrofiados e indurados, la nariz suele tornarse pequeña y afilada y se desarrolla microstomía. También pueden aparecer telangiectasias faciales. Se puede observar además calcinosis sobre los dedos, antebrazos, alrededor de los codos, rodillas y zona paravertebral, que corresponden a depósitos de calcio a nivel subcutáneo. Dichas alteraciones cutáneas generan gran impacto en la calidad de vida del paciente debido al dolor, la impotencia funcional, la predisposición a infecciones, necrosis, pudiendo llegar incluso hasta la amputación (5,6,11). Actualmente, según la extensión del compromiso cutáneo, la esclerosis sistémica se clasifica en dos subgrupos: ES difusa (ESD) y ES limitada (ESL) (1,5,8). En la ESD, el compromiso cutáneo se da en forma generalizada, siendo de rápida progresión, en un período que puede variar de algunos meses a un año. Genera frecuentemente compromiso de órganos internos, siendo más frecuente en este subtipo la presentación de compromiso renal (1). La capilaroscopia periungueal en estos pacientes presenta característicamente un patrón agresivo, representando el subtipo de peor pronóstico (1,5,6). Los pacientes con ESD generalmente asocian la presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa I (Scl-70) (1). En la ESL, por otra parte, la afección a nivel dérmico se caracteriza por ser de lenta progresión (6). Esta forma de la enfermedad suele relacionarse a la presencia de anticuerpos anti-centrómero (1). Otra variante de menor frecuencia es la esclerosis sistémica sin esclerodermia, donde existe afección de órganos internos, sin compromiso dérmico (1,5). Estas afecciones se ven beneficiadas del uso de inmunomoduladores tales como la ciclofosfamida, metrotexate y micofenolato de mofetilo.

Compromiso vascular. La lesión vascular más frecuente es la que se manifiesta como fenómeno de Raynaud, que consiste en vasoespasmo arterial, generando palidez o cianosis en dedos, seguidos de hiperemia por reperfusión. Estas alteraciones se generan en relación a cambios de temperatura y otros estímulos físicos. Es de gran importancia clínica ya que puede preceder al diagnóstico de ES (11). Dicho vasoespasmo puede ser causante de isquemia a nivel dactilar, lo que lleva a la formación de úlceras con riesgo de infección, que pueden llegar a la gangrena. El fenómeno de Raynaud además del vasoespasmo, puede estar vinculado a otras alteraciones de los vasos sanguíneos. Las alteraciones a nivel de la microvasculatura cutánea son también las responsables de la presencia de las telangiectasias (11). El tratamiento de la vasculopatía digital se basa principalmente en el cese del hábito tabáquico, en mantener las manos a temperaturas cálidas procurando evitar la exposición al frío, acompañándose de conductas como evitar el uso de fármacos vasoconstrictores. El tratamiento farmacológico se basa en la utilización de calcio antagonistas, ya que han demostrado una disminución en la incidencia de los episodios de isquemia. Dentro de esta familia, la nifedipina es el fármaco de elección, ya que además de la incidencia, ha demostrado disminuir la frecuencia y severidad de los episodios (5,8).

Compromiso pulmonar. La afección pulmonar puede manifestarse como enfermedad pulmonar intersticial y/o como hipertensión pulmonar. La afectación intersticial es la más frecuente, y aparece más comúnmente en los pacientes con ESD (5). La hipertensión pulmonar se define como una presión arterial pulmonar superior a 25 mmHg en reposo (5). Clínicamente los síntomas de enfermedad intersticial suelen ser inespecíficos, y consisten en: disnea, dolor torácico, síncope, tos seca irritativa y estertores secos (5). Desde el punto de vista imagenológico (radiografía de tórax, tomografía computarizada) suelen verse signos característicos de fibrosis. El estudio más sensible para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es la capacidad de difusión de monóxido de carbono, que suele estar disminuida (1). Esta puede incluso mostrar alteraciones que preceden a los síntomas o a las imágenes radiológicas de fibrosis (6). Además del estudio de la capacidad de difusión de monóxido de carbono es imprescindible la realización de una espirometría para evaluar la función respiratoria (6). El tratamiento de la hipertensión pulmonar se basa en el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5), inhibidores de la endotelina y prostaglandinas, que han demostrado mejorar la hemodinamia, la tolerancia al ejercicio, y retrasar la instalación y empeoramiento de la sintomatología. En lo que refiere a la fibrosis pulmonar, el uso de inmunomoduladores es la clave del tratamiento, siendo la ciclofosfamida uno de los más investigados y con mayor evidencia que apoya su utilización (5,8,11).

Compromiso cardíaco. El compromiso cardíaco ocurre principalmente por lesiones que involucran al miocardio o al pericardio. El compromiso pericárdico se puede manifestar como pericarditis crónica, pudiendo llegar raramente al taponamiento cardíaco. La afección miocárdica es principalmente asintomática, pero puede manifestarse como insuficiencia cardíaca. La fibrosis miocárdica puede llevar a trastornos de la conducción. Además puede desarrollarse un “cor pulmonale” en forma secundaria a la hipertensión pulmonar. Para la evaluación de este compromiso, se puede realizar electrocardiograma, radiografía de tórax, Holter, ecocardiograma con doppler y cardioresonancia (5,6).

Compromiso digestivo. La esclerosis sistémica suele provocar afectación en diferentes regiones del tracto digestivo. El compromiso esofágico es el más frecuente, presentándose en el 70% de los pacientes con ES, a predominio del tercio distal (5,12). Los síntomas más frecuentes incluyen disfagia, reflujo gastroesofágico, regurgitaciones, náuseas, dolor torácico atípico, esofagitis péptica, ulceraciones y estenosis (5). La afección gástrica es poco frecuente, y suele relacionarse con la existencia de telangiectasias a nivel de la mucosa (“estómago de sandía”) (6). La afectación duodenal se manifiesta por náuseas, vómitos, anorexia y plenitud precoz. Algunos pacientes presentan estreñimiento (5). De existir clínica sugestiva de compromiso digestivo, se podrá valorar mediante endoscopia digestiva alta y/o esófago-gastro-duodeno; la manometría se reserva para pacientes sintomáticos en los cuales los dos estudios anteriores se presenten con resultado normal (6). Los inhibidores de la bomba de protones a dosis mayores de las habituales, son los fármacos utilizados para el tratamiento, y asociados con antagonistas de la histamina (anti-H2) pueden tener mejor respuesta (8).

Compromiso neurológico. El compromiso neurológico es raro y puede presentarse en forma muy inespecífica, como cefaleas, convulsiones, deterioro cognitivo, y neuropatías motoras y sensitivas (6).

Compromiso músculo-esquelético. El compromiso músculo-esquelético puede presentarse de varias formas: contractura articular, poliartralgias, afección tenosinovial y síndrome del túnel carpiano. La afección más frecuente es la articular. Pueden observarse alteraciones óseas debidas a osteólisis (5,6).

Compromiso renal. El riñón es uno de los órganos que se compromete con menor prevalencia, siendo esta aproximadamente de 4% a 6% (5). No obstante, es una de las afecciones más graves de la esclerosis sistémica. El compromiso renal se relaciona mayormente con la forma difusa de la enfermedad (13). Entre las posibles formas de presentación, las de mayor relevancia son la crisis renal esclerodérmica (CRE), la enfermedad renal crónica (ERC) y la glomerulonefritis (5,13).

La crisis renal esclerodérmica se define por la presencia de hipertensión severa y/o falla renal oligoanúrica rápidamente progresiva sin otra causa que las explique (14). Algunos elementos que pueden contribuir al diagnóstico de CRE son la presencia de anemia hemolítica microangiopática, retinopatía hipertensiva, edema pulmonar y anomalías características en la biopsia renal (5). Si bien la crisis renal esclerodérmica es una complicación poco frecuente, conlleva una elevada mortalidad a los 5 años próxima al 30-40% (15). No obstante, la aparición de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) ha cambiado el pronóstico vital de esta patología (16). A partir del uso de IECA en el tratamiento de la CRE la tendencia que existía a un resultado desfavorable se vio modificada. Históricamente, la CRE conllevaba una mayor mortalidad, con elevado porcentaje de pacientes fallecidos en los primeros meses tras el episodio; en la actualidad, la mayoría de los pacientes sobreviven a la crisis renal aguda cuando son tratados con IECA (13). En referencia a la clínica, la CRE se puede presentar como hipertensión acelerada (mayor a 150/85 mmHg), retinopatía hipertensiva, arritmias, edema pulmonar, cefalea, crisis convulsivas e insuficiencia renal oligoanúrica (5). Si bien la mayoría de las crisis renales se presentan con hipertensión acelerada, se ha descrito que 10% de los casos se manifiestan sin hipertensión, es decir en normotensión o incluso hipotensión (4,13). Esta presentación se encuentra asociada al uso de antihipertensivos previo a la instalación de la crisis, y conlleva un peor pronóstico que la forma hipertensiva (4,13). Es frecuente el hallazgo de proteinuria, hematuria microscópica y/o cilindros granulares en el examen de orina de pacientes con CRE. Bioquímicamente se puede encontrar una elevación rápida y progresiva de la creatinina sérica, hiperreninemia, anemia hemolítica microvascular y trombocitopenia (17). Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de CRE: presentación difusa de la esclerosis sistémica, progresión rápida del engrosamiento cutáneo, duración de la enfermedad menor a cuatro años, anticuerpos anti ARN polimerasa III positivos, anemia de reciente aparición, afección cardíaca reciente (derrame pericárdico e insuficiencia cardíaca congestiva) y empleo de dosis altas de corticoides por tiempo prolongado (≥ 15 mg/día en los 6 meses previos) (4). Otros factores de riesgo para presentar CRE son: raza negra y sexo masculino (4,17). Dentro de los hallazgos anatomopatológicos renales en la CRE destaca la ausencia de inflamación y de depósitos inmunológicos (4). En las primeras etapas de la crisis se puede observar edema y proliferación celular de la capa íntima arteriolar con producción de una sustancia mucinosa. Las lesiones renales involucran a los vasos y a los glomérulos; la cápsula puede mostrar áreas de infarto, hemorragias o necrosis cortical. Las alteraciones microscópicas se observan principalmente en las arterias arcuatas e interlobulares pequeñas. La lámina elástica interna se encuentra dañada, lo que permite la migración celular que favorece la producción de

colágeno dentro de la íntima, la media y el intersticio vascular. La presencia de fibrosis en la adventicia permite corroborar que la crisis hipertensiva se deba a una CRE (5,14,17). El compromiso de la perfusión renal suele estar relacionado al estrechamiento de la luz vascular, jugando un papel fundamental en dicho proceso la lesión vascular propiamente dicha, que suele verse exacerbada por episodios de vasoespasmos, insuficiencia cardíaca y fármacos, entre otros. Este estrechamiento provoca la liberación excesiva de renina y genera hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, con la consecuente elevación de los valores de presión arterial (17). Como se mencionó anteriormente, el ingreso de los IECA al plan terapéutico ha determinado una disminución en la mortalidad, con una reducción del 76% al 15% al año (13,16). Los IECA son el tratamiento de primera línea dada la gran disponibilidad de evidencia en diferentes estudios que avalan y recomiendan su utilización. Dentro de estos, se ha evidenciado que el captopril es uno de los más óptimos, dado que no sólo bloquea la conversión de angiotensina I a angiotensina II, sino que además presenta una vida media corta, permitiendo una mejor monitorización del fármaco (4). El objetivo del tratamiento es lograr una disminución en la presión arterial sistólica de al menos 20 mmHg y en la diastólica de 10 mmHg, hasta llegar a límites normales, evitando la hipotensión prolongada (13). Es fundamental mantener una buena monitorización de la presión arterial y de la función renal en estos pacientes (4,17). La enfermedad renal crónica (ERC), por otra parte, es definida como la presencia de anomalías renales estructurales (albuminuria mayor a 30 mg/24hs o índice albuminuria/creatininuria mayor a 30 mg/g, anomalías en el sedimento urinario, histológicas o imagenológicas, alteraciones electrolíticas u otras por daño tubular y/o antecedente de trasplante renal) o funcionales (índice de filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1,73m²), por más de tres meses, con implicancias para la salud del individuo (18). Pacientes que nunca han sufrido una crisis renal podrían igualmente presentar en el parénquima un aumento en las fibras elásticas, esclerosis glomerular, atrofia tubular y fibrosis intersticial, reflejando la acción de la esclerosis sistémica sobre el riñón (13). En el desarrollo de la enfermedad renal crónica podrían estar involucradas estas alteraciones, así como otras causas prerrenales entre las cuales se encuentran la afectación vascular, y el uso de determinadas drogas (13). En estos pacientes, según series consultadas, puede existir una disminución en la tasa de filtrado glomerular, una función renal alterada o proteinuria (13). Existe un porcentaje no despreciable de pacientes con ES (hasta un 50%), que se presentan con ERC asintomática, si bien en hallazgos anatomopatológicos presentan daño parenquimatoso demostrado (4). Los pacientes que desarrollan enfermedad renal crónica pueden evolucionar de manera insidiosa, pudiendo no requerir nunca terapia de sustitución renal. La ERC que se presenta en la esclerosis sistémica difusa parece tener un pronóstico más

favorable (4,6,13). Si bien la afección renal en la esclerosis sistémica es mayoritariamente generada por la fibrosis, también pueden objetivarse alteraciones de tipo inflamatorio en la biopsia renal. Dentro de estos el más frecuente es el compromiso glomerular (glomerulonefritis) (13). Se trata de una afección poco prevalente en la esclerosis sistémica y se presenta fundamentalmente en casos en los que se solapan otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico o vasculitis asociada a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) positivos (síndrome de solapamiento). A diferencia de la crisis renal esclerodérmica esta afección se presenta principalmente en pacientes con esclerosis sistémica limitada. Puede determinar una ERC progresiva con hipertensión leve y proteinuria (4,13). Otras manifestaciones más inhabituales del compromiso renal son la vasculitis y la nefritis intersticial. Se han descrito vasculitis asociadas a ANCA en pacientes con esclerosis sistémica. La importancia de esta afectación radica en que es un diagnóstico diferencial de la CRE normotensiva, sólo diferenciable por las alteraciones de la biopsia renal, la cual presenta un patrón inflamatorio (13). La nefritis intersticial, que se caracteriza por un aumento en la MEC intersticial en la biopsia, se ha descrito como afectación del parénquima renal en pacientes con ES, si bien su significado en relación a esta enfermedad es incierto (13).

Se desconoce la frecuencia y las manifestaciones de la enfermedad renal en pacientes con ES en Uruguay. El interés del presente trabajo radica en conocer la prevalencia de la enfermedad renal en pacientes con esclerosis sistémica, así como sus características y la influencia que pueden tener factores asociados a su desarrollo en esta población.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia del compromiso renal en la esclerosis sistémica en pacientes asistidos en el Hospital de Clínicas, en el período comprendido entre 1986 y 2016

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de enfermedad renal crónica en pacientes con esclerosis sistémica
- Determinar la frecuencia de crisis renal esclerodérmica en pacientes con esclerosis sistémica.
- Determinar la frecuencia de otras manifestaciones de enfermedad renal en pacientes con esclerosis sistémica.
- Describir las manifestaciones clínicas e inmunológicas de los pacientes con esclerosis sistémica y enfermedad renal.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y analítico. La selección del diseño se basó en el hecho de que se trata de una enfermedad poco prevalente a nivel mundial, por lo cual se hace necesario trabajar con una muestra que incluya pacientes en un período de tiempo prolongado (1986-2016) para que sea significativa. Se describen las características de los pacientes con esclerosis sistémica y dentro de éstos las características (clínicas y analíticas) de los pacientes con esclerosis sistémica y enfermedad renal.

Población y muestra: La población incluida fueron pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica (según los criterios existentes al momento del diagnóstico) asistidos en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” en el período de enero de 1986 a octubre de 2016. Se tomó como muestra los pacientes con esclerosis sistémica que presentaron enfermedad renal secundaria a la enfermedad. El tipo de muestreo fue no probabilístico, o de conveniencia, ya que se tomaron específicamente los pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica.

Criterios de inclusión: Pacientes con edad mayor o igual a 18 años, que cumplieran criterios diagnósticos de Esclerosis Sistémica. Fueron excluidos pacientes que presentando manifestaciones clínicas vinculables a esclerosis sistémica (Fenómeno de Raynaud) no cumplieran con los criterios diagnósticos propuestos para la enfermedad al momento de su asistencia.

Recolección de datos: La recolección de los datos tuvo como fuente la revisión de historias clínicas del archivo del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”. Las variables que se recabaron de las historias clínicas incluyeron aquellas que describen las características demográficas de la población en estudio, características propias de la esclerosis sistémica, aquellas que definen presencia de enfermedad renal y variables que podrían estar relacionadas con el desarrollo de la enfermedad renal (factores de riesgo), independientemente de la presencia de esclerosis sistémica. Fueron consideradas como variables:

- Ficha Patronímica: Edad / Sexo
- Antecedentes Personales: Hipertensión arterial / Diabetes Mellitus II / Tabaquismo / Índice de masa corporal / Dislipemia / Enfermedad Renal Crónica antes de padecer Esclerosis Sistémica/ Uso de glucocorticoides / Enfermedad celíaca / Síndrome de Sjögren / Psoriasis / Lupus Eritematoso Sistémico / Tiroiditis de Hashimoto / Diabetes Mellitus I / Otras Enfermedades Autoinmunes
- Antecedentes Familiares: Enfermedades autoinmunes.

- Características de la enfermedad: Edad al momento del diagnóstico / Tiempo de evolución desde el diagnóstico de Esclerosis Sistémica hasta el desarrollo de ERC / Forma de la enfermedad (limitada/difusa) / Compromiso cutáneo (tronco/miembros/cara-cuello) / Fenómeno de Raynaud / Compromiso digestivo (esófago u otros) / Compromiso pulmonar (intersticial o HTAP) / Compromiso cardíaco / Compromiso neurológico / Compromiso músculo-esquelético / Compromiso renal / Desarrollo de enfermedad renal crónica / Desarrollo de crisis renal esclerodérmica / Azoemia / Creatininemia / Índice de Filtrado Glomerular / Hematuria / Proteinuria / Sedimento urinario / Hemoglobina / Volumen Corpuscular Medio / Hemoglobina Corpuscular Media / Anticuerpos Antinucleares (ANA) / Anticuerpos Anti-ARN polimerasa III / Anticuerpos Anti-ADN topoisomerasa I (Scl-70) / Anticuerpos Anticentrómero / Crioglobulinemia / Anticuerpos anticardiolipina (IgM e IgG) / Anticuerpos anti-beta2 glicoproteína 1 (IgM e IgG) / Inhibidor lúpico / Uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en el tratamiento / Uso de inmunomoduladores a lo largo de la enfermedad / Muerte en relación a la esclerosis sistémica / Tiempo de seguimiento de la enfermedad.

Se realizó la definición operacional de cada variable que se adjunta en la tabla 2 (ver anexo). Los datos obtenidos fueron registrados en una base de datos y luego analizados utilizando como paquete estadístico el programa Microsoft Office Excel 2007.

Aspectos éticos. Se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos a partir de las historias clínicas, con el fin de evitar la vulneración de los derechos de los pacientes. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la investigación del Hospital de Clínicas, el día 15 de junio de 2016. La difusión de los resultados obtenidos en el mismo respeta las normas éticas. Se adjunta en el anexo la aprobación del estudio por parte del Comité de Ética (imagen 1).

RESULTADOS

Características generales de la población. Fueron incluidos 52 pacientes, 45/52 (86,5%) de sexo femenino y 7/52 (13,5%) de sexo masculino. 18/52 (34,6%) eran de Montevideo, 32/52 (61,5%) del interior del país, en 2/52 (3,8%) no se conoce su procedencia. La mediana de la edad al diagnóstico de esclerosis sistémica fue de 48 años (DS±17,60; rango 9-81 años). La mediana de seguimiento fue de 54 meses (DS: ±17,17; rango 19-96 meses). De los pacientes incluidos 19/52 (36,5%) eran hipertensos, 14/52 (26,9%) dislipémicos, 15/52 (28,8%) tabaquistas y 7/52 (13,5%) portadores de Diabetes Mellitus tipo II. Ningún paciente presentaba enfermedad renal crónica previa al diagnóstico de esclerosis sistémica. De la totalidad de los pacientes, 15/52 (28,8%) estaban bajo tratamiento con antihipertensivos previo al diagnóstico de ES. En lo que respecta al tratamiento con corticoesteroides, 10/52 (19,2%) de los pacientes lo recibían previo al diagnóstico de esclerosis sistémica. En lo que refiere a otras enfermedades autoinmunes asociadas, 8/52 (15,4%) presentaban lupus eritematoso sistémico, 4/52 (7,7%) Síndrome de Sjögren, 2/52 (3,8%) Tiroiditis de Hashimoto y 7/52 (13,5%) otras enfermedades autoinmunes. Se encontró que 4/52 (7,7%) pacientes estudiados presentaron antecedentes familiares de enfermedad autoinmune.

Características clínicas. Del total de pacientes, 50/52 (96,1%) tenían compromiso cutáneo; de estos 31/50 (62%) lo manifestaron a forma limitada y 17/50 (34%) difusa. De los dos restantes se desconoce la extensión. De los pacientes con compromiso cutáneo, se describieron 16/50 (32%) casos de compromiso de tronco, 40/50 (80%) de miembros y 17/50 (34%) de cara y cuello; 7/50 (14%) presentaron afectación de las 3 áreas a lo largo de su evolución. En la tabla 3 se recoge la frecuencia de los diferentes compromisos vinculados a la esclerosis sistémica.

Características inmunológicas. Se encontró datos sobre el perfil inmunológico en 48/52 pacientes. En la tabla 3 se expresa la frecuencia de positividad para diferentes autoanticuerpos.

Tabla 3. Compromisos de la Esclerosis Sistémica			
Compromiso	Sexo		T (n=52) (%)
	Hombre	Mujer	
Digestivo	3	20	23 (44,2%)
Esófago	2	17	19 (82%)
Otros	2	5	7 (30,43%)
Cutáneo	6	44	50 (96,15%)
Limitado	3	28	31(62%)
Difuso	3	14	17(34%)
SD	0	2	2(4%)
Raynaud	6	38	44(84,61%)
Telangectacias	4	19	23(44,43%)
Microcalcificaciones	2	8	10(19,23%)
Ulceras digitales	5	24	29(55,76%)
Cardiaco	1	6	7(13,46%)
Pulmonar	1	20	21(40,38%)
EPID	1	13	14 (66,66%)
HTP	0	11	11(55%)
Neurológico	0	2	2(3,84%)
Musculo esquelético	0	9	9(17,30%)
Renal	1	2	3(5,8%)
Presencia de autoanticuerpos			
ANA			45/48 (93,8%)
Anti-ARN polimerasa III			1/19 (5,3%)
Scl-70			12/36 (33,3%)
Anti-centrómero			18/36 (50%)
Crioglobulinas			2/12 (16,6%)
Anticardiolipina IgM			5/22 (22,7%)
Anticardiolipina IgG			0/22 (0%)
Anti beta 2 glicoproteína I			1/22 (4,5%)
Inhibidor lúpico			0/22 (0%)
SD: Sin dato. EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa. HTP: Hipertensión Pulmonar. ANA: anticuerpos antinucleares. Scl-70: anticuerpo anti esclero 70. Porcentajes calculados en base al número de pacientes en los que se buscó la presencia del anticuerpo correspondiente.			

Enfermedad renal. Cuatro pacientes (4/52) presentaron compromiso renal, 1/4 de sexo masculino y 3/4 de sexo femenino. En tres de los cuatro pacientes la enfermedad renal fue atribuida a la esclerosis sistémica, no así en el caso restante. En la tabla 4 se describen las principales características clínicas y analíticas de los pacientes con enfermedad renal.

Tabla 4. Características clínicas y analíticas de pacientes con ES y compromiso renal			
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Sexo	F	M	F
HTA	SI	SI	NO
DM	NO	NO	NO
Tabaquismo	SI	NO	NO
Dislipemia	NO	NO	NO
Consumo de IECA/ARA II	NO	SI	NO
Otra enfermedad autoinmune	NO	NO	NO
Edad al dx de ES (años)	46	18	32
Edad al dx de ER (años)	47	S/D	34
Crisis renal	SI	NO	SI
Crea al dx de ER (mg/dL)	S/D	S/D	17
Crea al seguimiento (mg/dL)	S/D	0.61	S/D
ERC post dx de ER	SI	NO	SI
Otros compromisos	SI	SI	SI
Cutáneo	DIFUSA	DIFUSA	LIMITADA
Digestivo	NO	SI	NO
Cardíaco	SI	NO	SI
Pulmonar	SI	NO	SI
Neurológico	NO	NO	NO
Musculo - esquelético	NO	NO	SI
Tiempo de seguimiento (meses)	49	29	35
F: Femenino. M: Masculino. HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II. Dx: diagnóstico. ES: Esclerosis sistémica. ER: Enfermedad renal. Crea: Creatininemia. ERC: Enfermedad renal crónica.			

La totalidad de pacientes presentó compromiso cutáneo al debut de la enfermedad, uno de ellos asoció al momento del diagnóstico afección músculo-esquelética, y otro de ellos presentó afección del aparato digestivo, con compromiso esofágico. Los dos pacientes con ES difusa presentaron capilaroscopia con un patrón esclerodermiforme (presencia de megacapilares con espacios avasculares). Dos pacientes desarrollaron compromiso pulmonar. De éstos uno se presentó con hipertensión pulmonar y el otro con enfermedad pulmonar intersticial difusa a la que agregó HTAP en la evolución. El desarrollo de la enfermedad pulmonar y renal ocurrió en el período comprendido entre el año uno y el año tres posteriores al diagnóstico de ES. En todos los casos la enfermedad renal se manifestó más tarde que el resto de los compromisos orgánicos vinculados a la ES.

Manifestaciones de la enfermedad renal. En dos pacientes la enfermedad renal se manifestó como crisis renal esclerodérmica. En ambos casos la misma ocurrió en el contexto de cifras de HTA severa. Uno de ellos se presentó con cifras de presión arterial sistólica de 240mmhg de PAS, mientras que el otro presentó cifras de presión arterial diastólica de 140mmhg de PAD. Ambos casos requirieron terapia renal sustitutiva como parte del tratamiento al momento del debut de la enfermedad renal, y ninguno de ellos presentó recuperación funcional posterior. Uno de estos pacientes recibió inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA) como parte del tratamiento de la crisis renal esclerodérmica. En el paciente restante la enfermedad renal se manifestó como injuria renal aguda.

En referencia a las manifestaciones analíticas, en los tres casos hubo elevación de la creatinina plasmática (traduciendo la caída del filtrado glomerular) al momento del diagnóstico de enfermedad renal. Ningún paciente se presentó con alteración del sedimento urinario (proteinuria, hematuria, cilindruria). Se desconoce la información respectiva al perfil inmunológico en los tres casos.

El seguimiento de este subgrupo de pacientes fue entre 29 y 49 meses luego del diagnóstico de enfermedad renal.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Se presentó la frecuencia y características clínicas y analíticas de la enfermedad renal en los pacientes con esclerosis sistémica. La fortaleza de este trabajo es que incluyó la casi totalidad de pacientes con esclerosis sistémica asistidos en el Hospital de Clínicas en el período 1986-2016, hecho relevante ya que se trata de una patología de baja prevalencia. La debilidad del mismo es su carácter retrospectivo, quedando pendiente la obtención de múltiples datos en función del registro realizado en la historia clínica, así como la imposibilidad de acceder a la totalidad de las historias clínicas, por no encontrarse estas disponibles al momento de la investigación.

En el presente estudio, el desarrollo de enfermedad renal en pacientes con esclerosis sistémica se dio en 5.8% de los pacientes, en concordancia con lo reportado en otras series que objetivan una frecuencia de 4 a 6% (5,14). La forma de presentación de la enfermedad renal fue en dos de tres pacientes como crisis renal esclerodérmica hipertensiva. Esta presentación del compromiso renal es la reportada con mayor frecuencia en las diferentes series (5,14). En el paciente en que la enfermedad renal se presentó de modo diferente, lo hizo como una injuria renal aguda, no pudiéndose obtener datos respecto a la presencia de factores precipitantes y/o potencialmente corregibles vinculados a la misma. Otras formas de presentación de la enfermedad renal como son la crisis renal esclerodérmica en normotensión, la enfermedad renal crónica progresiva o la glomerulopatía (13) no se presentaron en el presente estudio, por lo cual no fue posible establecer la frecuencia de dichas manifestaciones.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de esclerosis sistémica y el de enfermedad renal fue de 1 a 3 años en el presente estudio. Este dato coincide con lo reportado por otros autores (5,13). En todos los casos al momento del desarrollo de la enfermedad renal ya existía otro compromiso parenquimatoso. Esta particularidad coincide con lo descrito en la literatura en relación a que la enfermedad renal usualmente se desarrolla en la evolución de la ES cuando ya existe compromiso cutáneo y visceral previo (4,13,14). Los pacientes con CRE requirieron tratamiento sustitutivo de la función renal, quedando posteriormente dependientes del mismo a futuro. Este aspecto ha sido reportado por otros autores, que objetivan que la necesidad de sustitución renal es frecuente en esta manifestación de la enfermedad (13).

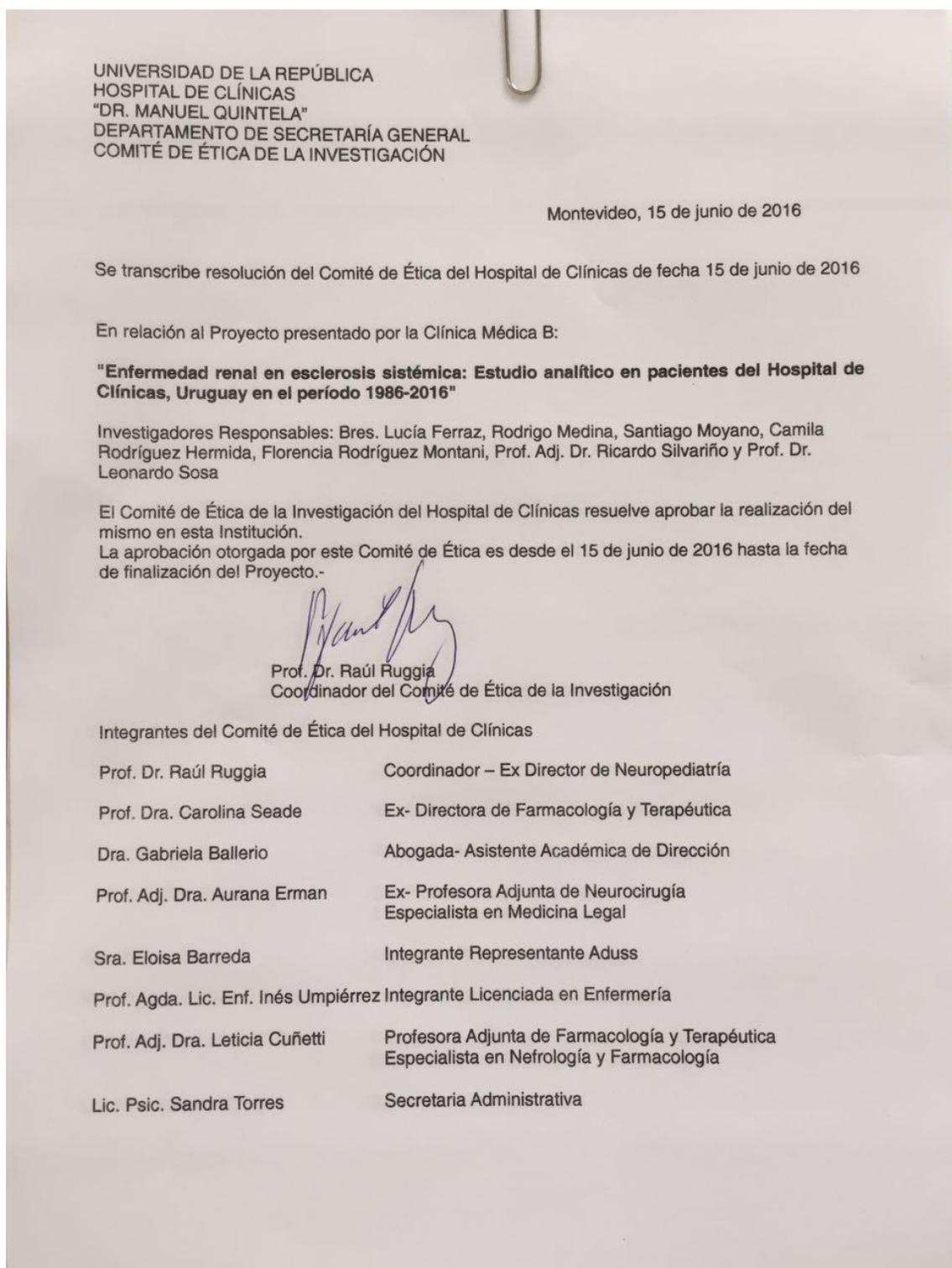
En suma, la enfermedad renal es poco frecuente en los pacientes con ES, y se presenta en pacientes previamente diagnosticados de ES y con otros compromisos vinculados a la enfermedad ya desarrollados. Suele ser grave y en los casos de crisis renal esclerodérmica determina la necesidad de tratamiento renal sustitutivo a largo plazo.

ANEXOS

Tabla 2. Operacionalización de variables.			
Variable	Definición	Tipo	Referencia
AF de EAI	Cualquier antecedente en familiar de primer grado con enfermedades autoinmunes órgano específica y/o sistémica.	Dicotómica	
Hipertensión Arterial	Cifras de PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 en dos o más tomas	Cuantitativa continua*	(19)
Diabetes Mellitus	Síntomas de diabetes + una glucemia casual \geq 200mg/dl.	Cuantitativa continua*	(20)
	Glicemia en ayuno medida en plasma venoso \geq 126mg/dl en dos oportunidades.		
	PTOG \geq 200mg/dl.		
	Hb glicosilada \geq a 6,5%.		
Fumador	Persona que ha fumado por lo menos un cigarrillo en los últimos 6 meses.	Dicotómica	(21)
Dislipemia	Colesterol Total > 200 mg/dl	Cuantitativa continua*	
	TG > 150 mg/dl		
	LDL > 100 mg/dl		
	HDL < 50 mg/dl		
ERC	Presencia de anomalías renales estructurales por más de tres meses, con implicancias para la salud del individuo a corto y mediano plazo.	Dicotómica	(18)
	IFG < 60 ml/min/1,73m ² , por más de tres meses, con implicancias para la salud del individuo a corto y mediano plazo.		
Consumo de corticoides	Consumo de \geq 15 mg/día de prednisolona o equivalentes \geq 6 meses	Dicotómica	(4)
Consumo de IECA/ARA II	Consumo de IECA/ARA II previo al diagnóstico de compromiso renal	Dicotómica	
LES	Criterios diagnósticos de LES	Dicotómica	(22)
Enfermedad Celíaca	Criterios diagnósticos de enfermedad Celíaca	Dicotómica	(23)
Síndrome de Sjögren	Criterios diagnósticos de Sd. Sjögren	Dicotómica	(24)
Tiroiditis de Hashimoto	Criterios diagnósticos de Tiroiditis de Hashimoto	Dicotómica	(25)

Compromiso Cutáneo	Presencia o Ausencia de compromiso cutáneo secundario a la ES.	Dicotómica	(5,11)
Compromiso Pulmonar	Presencia o Ausencia de compromiso pulmonar secundario a la ES.	Dicotómica	(5,11)
Compromiso Cardíaco	Presencia o Ausencia de compromiso cardíaco secundario a la ES.	Dicotómica	(5,6)
Compromiso Neurológico	Presencia o Ausencia de compromiso neurológico secundario a la ES.	Dicotómica	(5,6)
Compromiso Músculo-Esquelético	Presencia o Ausencia de compromiso Músculo-Esquelético secundario a la ES.	Dicotómica	(5,6)
Compromiso Renal	CRE posterior al diagnóstico de ES	Dicotómica	(5,13)
	ERC posterior al diagnóstico de ES		
	Trastornos inflamatorios posterior al diagnóstico de ES		
Crisis Renal Esclerodérmica	Presencia o ausencia de hipertensión severa y/o falla renal oligoanúrica rápidamente progresiva sin otra causa que las explique.	Dicotómica	(13)
Presión Arterial durante la CRE	Presión arterial medida en mmHg	Cuantitativa continua	
PBR	Anormalidades biopsicas	Cualitativa	
Requerimiento de TRS	Requerimiento o No requerimiento	Dicotómica	
Recuperación o no de la función renal post-CRE	Requerimiento o No requerimiento	Dicotómica	
Seguimiento	Tiempo en meses entre el diagnóstico de ES y último control	Cuantitativa continua	
<p>PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa. Hb: Hemoglobina. TG: Triglicéridos. LDL: Lipoproteína de baja densidad. HDL: Lipoproteína de alta densidad. ERC: Enfermedad renal crónica. IFG: Índice de filtrado glomerular. IECA/ARAII: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/ Antagonista de los receptores de angiotensina II. LES: Lupus eritematoso sistémico. ES: Esclerosis sistémica. CRE: Crisis renal esclerodérmica. PBR: Punción biopsica renal. TSR: Terapia de sustitución renal.</p>			

Figura 1.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silvariño R, Rebella M, Cairoli E. Manifestaciones clínicas en pacientes con esclerosis sistémica. *Rev Médica del Uruguay. Sindicato Médico del Uruguay*; 2009;25(2):84–91.
2. Murdaca G, Contatore M, Gulli R, Mandich P, Puppo F. Genetic factors and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2016 May [cited 2016 May 2];15(5):427–32. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156899721630012X>
3. Lusco MA, Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. AJKD Atlas of Renal Pathology: Systemic Sclerosis. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2016 Apr [cited 2016 Jun 15];67(4):e19–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27012948>
4. Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol [Internet]*. 2012 Nov [cited 2016 Sep 28];24(6):669–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955019>
5. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2016 May [cited 2016 Mar 29];15(5):417–26. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997216000185>
6. Jiménez Hernández S, Aguiló Mir S, Delgado Moreno G, Font Franco J. Esclerosis sistémica. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. Elsevier Doyma*; 2005;9(30):1953–64.
7. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2013 Jan [cited 2016 Jun 15];12(3):340–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743034>
8. Denton CP. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. *Clin Med (Northfield Il) [Internet]*. Royal College of Physicians; 2016 Feb 1 [cited 2016 Sep 28];16(1):55–60. Available from: <http://www.clinmed.rcpjournals.org/cgi/doi/10.7861/clinmedicine.16-1-55>
9. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2013 Nov [cited 2016 Oct 4];72(11):1747–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092682>
10. Garra V, Danese N, Rebella M, Cairoli E. Capilaroscopia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Médica del Uruguay. Sindicato Médico del Uruguay*; 2012;28(2):89–99.
11. Lee JJ, Pope JE. Diagnosis and Management of Systemic Sclerosis: A Practical Approach. *Drugs [Internet]*. 2016 Feb [cited 2016 Oct 4];76(2):203–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26659258>
12. Young MA, Rose S, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am [Internet]*. 1996 Nov [cited 2016 Oct 4];22(4):797–823. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8923597>

13. Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2016 Jun 15];20(6):692–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946330>
14. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Press médicale (Paris, Fr 1983)* [Internet]. 2014 Oct [cited 2016 Jun 15];43(10 Pt 2):e305–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25174767>
15. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2009 Jun [cited 2016 Sep 29];48 Suppl 3:iii32–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487221>
16. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* [Internet]. 1990 Sep 1 [cited 2016 Sep 28];113(5):352–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2382917>
17. Jara LJ, Barrera A. Afección renal en la esclerosis sistémica. *Reumatol Clínica. Elsevier Doyma*; 2006;2:S20–3.
18. Canzani O, De Souza N, Gadola L, Lamadrid V, Ríos P, Schwedt E, et al. Guías de Práctica Clínica en el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica [Internet]. Montevideo: FNR; 2013 [cited 2016 May 28]. p. 12–4. Available from: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/FNR_guias_practica_clinica_ERC_2013_tapa.pdf
19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial (2013). *Rev Española Cardiol* [Internet]. Elsevier; 2013 Nov [cited 2016 Oct 11];66(11):880.e1–880.e64. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893213004120>
20. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia [Internet]. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 2013 [cited 2016 Oct 11]. Available from: https://issuu.com/alad-diabetes/docs/guias_alad_2013
21. Lorenzo A, Baraibar R, Melgar S, Parodi C, Gambogi R, Cenández A, et al. Guía Nacional para el Abordaje del Tabaquismo [Internet]. Ministerio de Salud Pública, Uruguay. 2009 [cited 2016 Oct 11]. Available from: <http://www.who.int/fctc/reporting/Annexfiveurug.pdf>
22. Caggiani M. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents [Internet]. *Archivos de Pediatría del Uruguay*. vol.86 no.4 Montevideo. 2015 [cited 2016 May 28]. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492015000400003&lng=en&tlng=en#?
23. Lázaro YA, Santolaria Piedrafita S. Enfermedad celíaca. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 [cited 2016 Oct 11];12(4):168–77. Available from: http://ac.els-cdn.com.proxy.timbo.org.uy:443/S0304541216000445/1-s2.0-S0304541216000445-main.pdf?_tid=ce79d154-8f3c0fbec5ec1eb7e82700000aacb360&acdnat=1476203087_4602bacc3858f3c0fbec5ec1eb7e8270

24. Błochowiak K, Olewicz-Gawlik A, Polańska A, Nowak-Gabryel M, Kocięcki J, Witmanowski H, et al. Oral mucosal manifestations in primary and secondary Sjögren syndrome and dry mouth syndrome. *Adv Dermatology Allergol* [Internet]. 2016 [cited 2016 Oct 11];1:23–7. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/pdia.2016.57764>
25. PIRAINO N P, SEPÚLVEDA N A, CAVADA CH G. Tiroiditis crónica de Hashimoto: Serie clínica. *Rev Med Chil* [Internet]. 2010 Jul [cited 2016 Sep 28];138(7). Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000700006&lng=en&nrm=iso&tlng=en